# **Autoimmunhepatitis**





#### Herausgeber

#### DR. FALK PHARMA GmbH



Leinenweberstr. 5 79108 Freiburg Germany

Fax: 0761/1514-321

E-Mail: zentrale@drfalkpharma.de

www.drfalkpharma.de

© 2021 Dr. Falk Pharma GmbH Alle Rechte vorbehalten.

2. aktualisierte und neu gestaltete Auflage 2021

# **Autoimmunhepatitis**

Prof. Dr. med. Heike Bantel Prof. Dr. med. Heiner Wedemeyer Medizinische Hochschule Hannover

#### Anschrift der Verfasser

Prof. Dr. med. Heike Bantel

Prof. Dr. med. Heiner Wedemeyer

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und

Endokrinologie

Medizinische Hochschule Hannover

Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover

E-Mail: bantel.heike@mh-hannover.de; wedemeyer.heiner@mh-hannover.de

Die Leber Aufbau und Funktion	<b>4</b> 4 4
<b>Was ist die Autoimmunhepatitis?</b> Definition und Häufigkeit Klinische Symptome Verlauf	<b>6</b> 7 8
<b>Diagnose</b> Wie wird die AIH diagnostiziert?	<b>11</b> 11
<b>Therapie</b> Wie wird die AIH therapiert?	<b>15</b>
Häufig gestellte Fragen	19
Zusammenfassung	24
Literaturverzeichnis	25

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf eine Differenzierung der Geschlechter (z. B. der/die Patient/Patientin) verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für beide Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat nur redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

### **Einleitung**

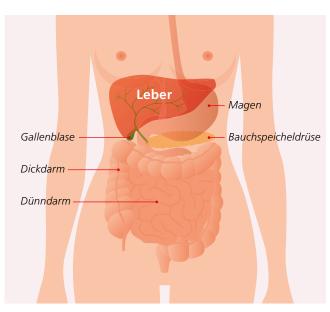
#### **Die Leber**

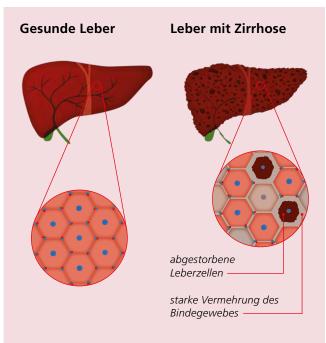
Die Leber liegt direkt unterhalb des Zwerchfells im rechten Oberbauch und ist deshalb nur schwer unterhalb des Rippenbogens tastbar. Sie ist ein von einer Bindegewebskapsel umgebenes Organ, das sich aus einem größeren rechten (Lobus dexter) und einem kleineren linken Leberlappen (Lobus sinister) sowie zwei kleinen Läppchen (Lobus caudatus und Lobus quadratus) zusammensetzt.

#### **Aufbau und Funktion**

Durch die Leber fließen 1,4 Liter Blut pro Minute. Sie weist eine wichtige Filterfunktion auf und dient beispielsweise dem Abbau von Medikamenten und Schadstoffen wie Alkohol. Zusätzlich spielt die Leber eine wichtige Rolle in der Infektionsabwehr, in der Produktion von Blutgerinnungsfaktoren, im Eiweiß-, Fett- und Kohlenhydrat-Stoffwechsel sowie im Mineral-, Vitamin- und Hormon-Haushalt. In der Leber werden 700–1500 ml Galleflüssigkeit pro Tag gebildet, die in der Gallenblase gespeichert und bei Nahrungszufuhr über die Gallenwege in den Dünndarm ausgeschüttet wird. Der Gallensaft unterstützt vor allem die Fettverdauung.

Durch andauernden bzw. wiederholten Kontakt mit toxischen oder infektiösen Stoffen oder eine Fehlregulation des Immunsystems kann es zur Leberentzündung ("Hepatitis") und dadurch bedingt zur Leberschädigung kommen. Die Leber weist jedoch eine hohe Kapazität zur Selbstregeneration auf. Eine merkliche Einschränkung der Leberfunktion kann somit auch erst nach vielen Jahren bei fortbestehender Leberschädigung auftreten.





### Was ist die Autoimmunhepatitis?

Autoimmunerkrankungen werden durch eine Überreaktion des Immunsystems gegen körpereigenes Gewebe verursacht. Bei der Autoimmunhepatitis (AIH) werden die Leberzellen vom Immunsystem nicht mehr als "körpereigen", sondern als "körperfremd" angesehen und deshalb bekämpft. Die Folge ist eine chronische Entzündung der Leber. Diese kann im Verlauf zum bindegewebigen Umbau (Fibrose) bis hin zur Zirrhose (Endstadium des bindegewebigen Umbaus) der Leber führen.

Warum es bei Autoimmunerkrankungen zu einer Reaktion gegen körpereigene Strukturen kommt, ist bislang nicht vollständig verstanden. Neben erblichen (genetischen) Faktoren werden umweltbedingte Faktoren diskutiert. Es wird davon ausgegangen, dass zur Entstehung einer AIH mehrere Faktoren zusammenkommen müssen.

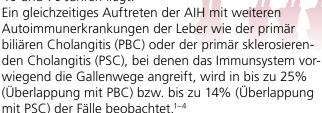
Autoimmunerkrankung: Überreaktion des Immunsystems gegen Zellen oder Zellbestandteile des eigenen Körpers. Körpereigene Strukturen werden als "fremd" erkannt bzw. nicht mehr toleriert und deshalb von Immunzellen des eigenen Körpers angegriffen. Die Folge ist eine entzündliche Organschädigung.

#### **Definition und Häufigkeit**

# Wie häufig ist die AIH und mit welchen Begleiterkrankungen kann diese auftreten?

Die AIH ist eine seltene Krankheit. Die Krankheitshäufigkeit wird in europäischen Staaten mit ca. 17 pro 100.000 Einwohner angegeben.¹ Die AIH betrifft überwiegend Frauen, in 25–30% der Fälle sind jedoch auch Männer betroffen.¹

Sie kann in jedem Lebensalter auftreten, wobei der Erkrankungsgipfel bei Erwachsenen zwischen 40 und 70 Jahren liegt.<sup>2</sup>



Die AIH kann auch in Kombination mit weiteren, nicht nur die Leber betreffenden Autoimmunerkrankungen vorkommen. Ein gleichzeitiges Auftreten der AIH mit Autoimmunerkrankungen, die unter anderem den Darm (Colitis ulcerosa, Zöliakie), die Schilddrüse (Hashimoto-Thyreopathie), die Bauchspeicheldrüse (Diabetes mellitus Typ 1) oder die Gelenke (rheumatoide Arthritis) betreffen, ist möglich.<sup>2</sup>

#### Klinische Symptome

# Welche körperlichen Zeichen können bei der AIH beobachtet werden?

Das Beschwerdebild der AIH ist unspezifisch und unterscheidet sich nicht von anderen entzündlichen Lebererkrankungen. Zu den Symptomen zählen Müdigkeit,



Abgeschlagenheit, Leistungsminderung sowie ein Druckgefühl oder -schmerz im rechten Oberbauch. Des Weiteren kann es zu einer Gelbfärbung von Haut und Schleimhäuten sowie der Bindehaut der Augen (Gelbsucht/Ikterus) kommen, was auf eine erhöhte Konzentration des Gallenfarbstoffs Bilirubin im Blut zurückzuführen ist. Die Gelbsucht kann mit Juckreiz einhergehen.

Im Anfangsstadium der chronischen Leberentzündung können Patienten komplett beschwerdefrei sein. In diesem Stadium wird die AIH häufig im Rahmen der Abklärung zufällig bei einer Routineuntersuchung nachgewiesener erhöhter Leberwerte diagnostiziert.

#### Verlauf

Eine fortbestehende Entzündung der Leber kann zum Leberumbau führen. Dabei wird gesundes Lebergewebe durch Bindegewebe ("Narbengewebe", Fibrose) ersetzt. Wenn die AIH nicht ausreichend therapiert bzw. zu spät entdeckt wird, kann diese nach mehrjährigem Verlauf im Endstadium des Leberumbaus, der

Leberzirrhose, münden. Die Leberzirrhose geht mit einem Verlust der Leberfunktion einher. Dadurch wird beispielsweise die Blutgerinnung beeinträchtigt. Eine solche Beeinträchtigung führt zu längerer Blutung nach Verletzung bzw. schnellerer Ausbildung von "blauen Flecken" (Hämatome) der Haut. Durch eine geringere Pro-

duktion von Eiweißen kann es zu geschwollenen Unterschenkeln (Eiweißmangelödeme) kommen. Im Verlauf kann ein Muskelabbau, vor allem der Arme und Beine (Sarkopenie), zu verzeichnen sein. Durch die eingeschränkte Entgiftungsfunktion der Leber kann es zu Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie zu zunehmender Müdigkeit und Schläfrigkeit kommen. Diese Beschwerden werden als hepatische Enzephalopathie bezeichnet.

Zu den Zeichen einer Leberzirrhose zählt auch das Auftreten von "Gefäßspinnen" (Spider naevi) der Haut, d. h. von punktartigen Gefäßknötchen mit spinnennetzartigen Ausläufern, die vor allem im Brustbe-

reich zu erkennen sind. Zudem kann ein erhöh-

Ludem kann ein erhohter Bilirubinspiegel im

Blut und dadurch bedingt eine Gelbfärbung von Haut und Bindehaut der Augen (Gelbsucht/Ikterus) auftreten. Eine weitere Folge der Leberzirrhose kann eine Ansammlung von Bauchwas-

ser (Aszites) sein, die sich durch eine Zunahme von Gewicht und Bauchumfang bemerkbar macht. In das Bauchwasser können – unter anderem bedingt durch eine Barriere-Störung der Darmwand – Bakterien einwandern und zu einer Bauchfellentzündung (spontan bakterielle Peritonitis) führen.<sup>5</sup> Durch Aszites und Eiweißmangel kann es im Verlauf zur Nierenfunktionsstörung (hepatorenales Syndrom) kommen. Der narbige

Leberumbau verursacht einen hohen Widerstand für den Blutfluss durch die Leber. Es können deshalb Umgehungskreisläufe des Bluts entstehen, die zur Ausbildung von Krampfadern in der Speiseröhre (Öso-

Krampfadern in der Speis phagusvarizen) oder im Magen (Fundusvarizen) führen können. Aus diesen kann im Verlauf eine lebensbedrohliche Blutung entstehen, die sich durch blutiges/kaffeesatzartiges Erbrechen oder Teerstuhl bemerkbar machen

kann (Tab. 1).

#### Komplikationen der Leberzirrhose

Gerinnungsstörung, Blutungsneigung

Unterschenkelschwellung (Eiweißmangelödeme)

Muskelabbau der Arme und Beine (Sarkopenie)

Leberzeichen der Haut (Gefäßspinnen/Spider naevi)

Gelbfärbung von Haut und Bindehaut der Augen (Gelbsucht/Ikterus)

Ansammlung von Bauchwasser (Aszites), bakterielle Entzündung des Bauchfells (spontan bakterielle Peritonitis)

Nierenfunktionsstörung (hepatorenales Syndrom)

Hirnfunktionsstörung (hepatische Enzephalopathie)

Neigung zu Infektionen

Krampfadern der Speiseröhre oder des Magens (Ösophagus-/Fundusvarizen)

Blutungen aus Krampfadern der Speiseröhre oder des Magens (blutiges/kaffeesatzartiges Erbrechen, Teerstuhl)

Tabelle 1

### Diagnose

### Wie wird die AIH diagnostiziert?

Zu den Blutwerten, die eine Entzündung und eine damit verbundene Schädigung der Leber anzeigen, zählen die Transaminasen. Dies sind bestimmte Enzyme, die in Leberzellen vorkommen und deren Konzentration im Blut ansteigt, wenn diese Zellen geschädigt werden. Dazu gehören die Aspartat-Aminotransferase (AST) und die Alanin-Aminotransferase (ALT). Eine wiederholt nachgewiesene Erhöhung der Transaminasen lässt noch nicht auf eine bestimmte Lebererkrankung schließen, sondern sollte eine weitere Diagnostik veranlassen, um Art und Ursachen der Lebererkrankung(en) abzuklären.

Neben der Transaminasenerhöhung können bei der AIH bestimmte Autoantikörper, also Antikörper, die gegen das eigene Körpergewebe gerichtet sind, wie das Zellkern-Antigen (ANA), das Glatte-Muskulatur-Antigen (SMA), das Leber-Nieren-Mikrosom (LKM-1) oder das lösliche Leber/Leber-Pankreas-Antigen (SLA/LP), nachgewiesen werden.<sup>1, 2, 6-9</sup> Der Nachweis dieser

Antikörper: Eiweißkörper, sogenannte Immunglobuline (Ig), die von spezialisierten Zellen des Immunsystems gebildet werden. Immunglobuline verfügen über hochspezifische Bindungsstellen für andere Eiweißbestandteile. Dabei kann es sich um Oberflächenstrukturen von fremden Zellen, Bakterien, Pilzen, Viren, Pollen oder um Medikamenten- und Nahrungsbestandteile handeln. Durch die Immunglobuline können weitere Prozesse ausgelöst werden, die beispielsweise Bakterien unschädlich machen. Selten können im Körper auch gegen körpereigene Strukturen gerichtete, sogenannte Autoantikörper (vom Griechischen αὐτο- (auto-) für eigen-, selbst-) gebildet werden. Unter den Immunglobulinen werden verschiedene Klassen unterschieden (z. B. IgG).

Autoantikörper wird zur Beurteilung des Vorliegens einer AIH (Diagnosesicherung) herangezogen (Tab. 2). ANA, SMA- und SLA/LP-Antikörper definieren die AIH im Erwachsenenalter (AIH Typ 1), die ungefähr 75% der Fälle ausmacht, während LKM-1-Antikörper vorrangig bei der AIH im Kindes-/Jugendalter (AIH Typ 2) zu verzeichnen sind.<sup>1, 8, 9</sup> Die Höhe der Autoantikörperspiegel im Blut steht jedoch nicht im Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität der AIH. Eine weitere Bestimmung der Autoantikörper im Verlauf einer diagnostizierten AIH ist deshalb nicht notwendig.

Es ist zu berücksichtigen, dass Autoantikörper wie ANA oder LKM-1 auch bei anderen Erkrankungen, wie z. B. bei einer Viruserkrankung der Leber, nachweisbar sind.<sup>1, 2, 8</sup> Zur Diagnosesicherung einer AIH müssen deshalb ergänzend andere Ursachen der Leberschädigung, insbesondere eine Virushepati-

tis, durch entsprechende Nachweisverfahren ausgeschlossen werden

Eine erhöhte Aktivität des Immunsystems, wie sie bei Patienten mit AIH vorgefunden wird, spiegelt sich in einer Erhöhung des Immunglobulin G (IgG) im Blut wider. Dieser Marker dient deshalb nicht nur der Diagnosesicherung (siehe Tab. 1), sondern wird zusammen mit den Transaminasen zur Beurteilung der Krankheitsaktivität herangezogen. Aus diesem Grund werden die Transaminasen und das IgG im Verlauf der Erkrankung wiederholt bestimmt. Dadurch kann auch das Ansprechen auf eine Therapie beurteilt werden.

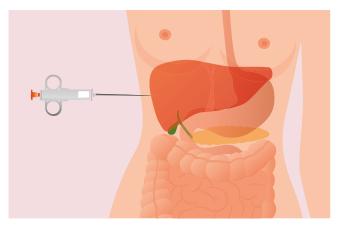


Abb. 1: Leberbiopsie. Unter Ultraschallkontrolle wird mit einer dünnen Hohlnadel eine kleine Gewebeprobe aus der Leber entnommen.

Zur Diagnosesicherung der AIH werden neben den genannten Markern im Blut auch bestimmte Merkmale im Lebergewebe herangezogen.<sup>1, 2, 7–9</sup> Es wird deshalb in der Regel zu einer Leberbiopsie geraten. Hierzu wird unter Ultraschallkontrolle mit einer Hohlnadel eine kleine Gewebeprobe aus der Leber entnommen (Abb. 1).

Die im Lebergewebe erhobenen Befunde dienen nicht nur der Bestätigung einer AIH, sondern auch der Abgrenzung gegenüber anderen Lebererkrankungen, die zum Teil auch mit einer Erhöhung der bei AIH im Blut nachweisbaren Marker einhergehen können. Die Entnahme einer Lebergewebeprobe kann des Weiteren zur Beurteilung der im Gewebe vorliegenden (histologischen) Krankheitsaktivität und des Leberumbaus herangezogen werden (Abb. 2). Durch die Untersuchung des Lebergewebes können auch Aussagen zum gleichzeitigen Vorliegen anderer autoimmuner Lebererkrankungen wie der primär biliären Cholangitis (PBC) gemacht werden.

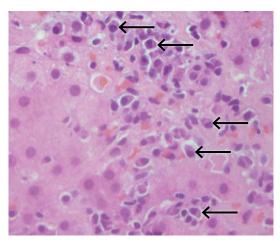


Abb. 2: Mikroskopisches Bild einer Lebergewebeprobe eines Patienten mit AIH in 400-facher Vergrößerung. Pfeile markieren beispielhaft die vermehrten Plasmazellen als Ausdruck einer Entzündungsaktivität. (Mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Pathologie der Medizinischen Hochschule Hannover)

#### Diagnostische Kriterien der AIH

Positiver Nachweis von Autoantikörpern (ANA, SMA, SLA/LP oder LKM-1)

IgG-Erhöhung

Histologie, typisch für AIH

Ausschluss einer Virushepatitis

Tabelle 2: Kriterien zur Diagnosestellung der AIH.8

### **Therapie**

#### Wie wird die AIH therapiert?

Das Ziel der Therapie ist eine komplette Rückbildung der Leberentzündung und damit eine Normalisierung der AIH-bedingten Veränderungen im Blut (erhöhte Werte für Transaminasen und IgG) und im Lebergewebe. Dies wird durch Medikamente, die die erhöhte Aktivität des Immunsystems unterdrücken (Immunsuppressiva), erreicht.

Die Einleitung der Therapie erfolgt mit einem Kortisonpräparat, wie z. B. dem Predniso(lo)n, in einer Dosierung von 0,5–1 mg/kg Körpergewicht pro Tag.<sup>2</sup> Bei gleichzeitigem Einsatz von Azathioprin (häufig 50 mg pro Tag), einem weiteren immunsuppressiven Medikament, kann mit einer geringeren Kortisondosis (30 mg pro Tag) begonnen werden.<sup>2</sup> Auf diesem Weg können mögliche kortisonbedingte Nebenwirkungen (Tab. 3) wie eine Entgleisung des Blutzuckers oder des Blutdrucks sowie ein Abbau der Knochensubstanz (Osteopenie) oder ein Anstieg des Augeninnendrucks (Glaukom) reduziert werden. Die Kortisondosis wird nachfolgend entsprechend dem Verlauf der Transaminasen und des IgG wöchentlich stufenweise reduziert, wobei in der Regel bereits ab der zweiten Therapiewoche mit der Reduktion begonnen werden kann. Die Mehrzahl der

Immunsuppressiva: Medikamente, die das Immunsystem unterdrücken und damit verhindern, dass körpereigenes Gewebe angegriffen und geschädigt wird. Immunsuppressiva können jedoch zu Nebenwirkungen wie der Entwicklung von Infektionen und zu einem (gering) erhöhten Risiko für die Entstehung von Tumorerkrankungen führen. Es sollte deshalb eine regelmäßige Vorsorgeuntersuchung sowie eine Impfung gegen Hepatitis A und B, Pneumokokken und Grippe (Influenza) erfolgen.<sup>2</sup>

Patienten zeigt in den ersten beiden Therapiewochen eine deutliche Verbesserung der Transaminasen und des IgG-Werts. Das Ansprechen auf eine Kortisontherapie wird als weiteres Kriterium zur Diagnosesicherung der AIH gewertet.<sup>2, 7</sup> Nach Normalisierung der Transaminasen und des IgG wird die immunsuppressive Erhaltungstherapie in der Regel mit Azathioprin (bis 1–2 mg/kg Körpergewicht pro Tag) unter Überwachung der möglichen Nebenwirkungen (Tab. 3) allein fortgesetzt. Unter einer Azathioprintherapie sind vor allem regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich.

### Mögliche Nebenwirkungen der Standardtherapie der AIH

Predniso(lo)n	Azathioprin
Vollmondgesicht	Verminderung der weißen Blutkörperchen
Gewichtszunahme, Stammfettsucht	Verminderung des roten Blutfarbstoffs (Blutarmut)
Leberverfettung	Bauchspeicheldrüsen- entzündung
Blutzuckeranstieg	Anstieg der Leberwerte (Leberschädigung)
Bluthochdruck	Übelkeit, Erbrechen
Störung der Psyche	
Knochenabbau	
Anstieg des Augeninnendrucks	
Augenlinsentrübung	

Tabelle 3: Eine vollständige Auflistung der Nebenwirkungen findet sich in der Packungsbeilage des jeweiligen Medikaments.

Zur Verringerung der kortisonspezifischen Nebenwirkungen ist ein weiterer Kortisonwirkstoff (= Budesonid) zur Behandlung der AIH ohne Vorliegen einer Leberzirrhose verfügbar. Budesonid wird im Gegensatz zu Predniso(lo)n zu über 90% direkt in der Leber abgebaut und zeichnet sich dadurch einerseits durch eine hohe lokale Wirksamkeit in der Leber und andererseits durch eine geringere Kortisonbelastung im Blutkreislauf und damit durch eine bessere Verträglichkeit aus (Abb. 3).

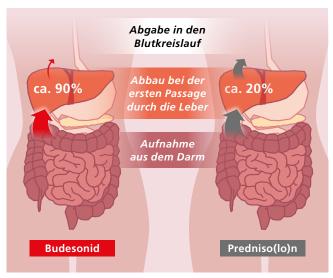


Abb. 3: Budesonid und Predniso(lo)n werden im Darm aufgenommen und über die Pfortader zur Leber transportiert. Im Gegensatz zu Predniso(lo)n wird Budesonid dort zum größten Teil bei der ersten Passage abgebaut und entfaltet deshalb seine Wirkung überwiegend in der Leber und weniger in anderen Organen. Dadurch kommt es mit Budesonid im Vergleich zu Predniso(lo)n seltener zu Nebenwirkungen.

Diese positive Eigenschaft von Budesonid wurde in Kombination mit Azathioprin (1–2 mg/kg Körpergewicht pro Tag) in einer europaweiten Studie von Patienten mit neu diagnostizierter AIH oder akutem Entzündungsschub einer bekannten AIH ohne Leberzirrhose bestätigt.<sup>10</sup> Somit kann Budesonid, das überwiegend lokal in der Leber wirkt, als Alternative zu systemisch wirksamen Kortisonpräparaten zur Therapie eines Entzündungsschubs bei AIH ohne Leberzirrhose eingesetzt werden. Allerdings sind die Erfahrungen mit Budesonid bei schwer ausgeprägter (fulminanter) bzw. mit akutem Leberversagen einhergehender AIH begrenzt, sodass in dieser Situation eine Behandlung mit Predniso(lo)n empfohlen wird.<sup>11</sup> Budesonid wird dreimal täglich in Form einer 3-mg-Kapsel (in Kombination mit Azathioprin) eingenommen und die Dosis entsprechend der Verbesserung der Transaminasen stufenweise reduziert. Nach Normalisierung der Transaminasen kann Budesonid auch niedriger dosiert in der Erhaltungstherapie eingesetzt werden oder die Erhaltungstherapie nach Ausschleichen von Budesonid mit Azathioprin (bis zu 1–2 mg/kg Körpergewicht pro Tag) fortgeführt werden.

Da der Abbau von Budesonid in der Leber bei bereits bestehender Leberzirrhose deutlich reduziert ist und somit vermehrt mit kortisonbedingten Nebenwirkungen zu rechnen ist, darf Budesonid bei Vorliegen einer Leberzirrhose <u>nicht</u> angewendet werden.

### Häufig gestellte Fragen

### ? Wie lange soll eine AIH therapiert werden?

Aufgrund des individuellen Ansprechens der Patienten gibt es keine festgelegte Therapiedauer. Die Erhaltungstherapie sollte nach erzielter Normalisierung der Transaminasen für mindestens 2 Jahre fortgeführt werden.<sup>1, 2</sup> Erweisen sich in diesem Zeitraum die Leberwerte wiederholt als unauffällig, wird in der Regel zur Durchführung einer Leberbiopsie vor Beendigung der immunsuppressiven Therapie geraten, um einen vollständigen Rückgang der Entzündungsaktivität auch im Lebergewebe nachzuweisen.

Bei fehlender Entzündungsaktivität im Lebergewebe und bei im Normbereich liegenden Transaminasen kann eine Beendigung der Therapie unter engmaschiger Kontrolle der Leberwerte angestrebt werden. Bei diesen Patienten wurde eine deutlich geringere Rückfallquote beobachtet als

bei Patienten mit noch bestehender Entzündungsaktivität im Lebergewebe.<sup>12, 13</sup>

Bei Patienten mit bestehender Leberzirrhose kann ein Entzündungsschub zur Verschlechterung der Leberfunktion mit Ausbildung oben genannter Komplikationen führen.

Bei diesen Patienten sollte deshalb Zurückhaltung gegenüber einer Beendigung der immunsuppressiven Therapie geübt werden.



#### ? Ist die AIH genetisch bedingt bzw. vererbbar?

Die AIH ist keine Erkrankung mit klassischem Vererbungsmuster. Sie wird nicht durch eine bestimmte genetische Veränderung (Mutation) ausgelöst.

Allerdings spielt bei der AIH – wie auch bei anderen Autoimmunerkrankungen – eine das Erbgut betreffende (genetische) Veranlagung eine Rolle, die mit bestimmten genetischen Merkmalen einhergeht.<sup>14, 15</sup> Genetische Faktoren scheinen dabei auch einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung zu haben, ein Gentest für die Diagnose oder Vorhersage des Krankheitsverlaufs ist derzeit aber nicht verfügbar.



# Welche Risiken bestehen bei einer Schwangerschaft?

Schwangerschaften bei AIH-Patientinnen werden als Risikoschwangerschaften erachtet mit einem Frühgeburtsrisiko um 20%, das allerdings nicht höher als bei anderen chronischen Lebererkrankungen ist. <sup>2, 16</sup> Besonders Patientinnen mit bereits bestehender Leberzirrhose, schlechter Therapiekontrolle oder ohne Therapie sollten während und in den ersten 6 Monaten nach der Schwangerschaft engmaschig überwacht werden. <sup>2, 11</sup> Das Risiko nach der Entbindung einen Entzündungsschub zu entwickeln ist ohne Therapie deutlich erhöht und kann in etwa 50% der Fälle verzeichnet werden. <sup>17</sup>

Die Therapie während einer Schwangerschaft sollte unter Berücksichtigung des individuellen Verlaufs vor der Schwangerschaft mit Predniso(lo)n und/oder Azathioprin in der jeweils geringsten notwendigen Dosierung zur Unterdrückung der Entzündungsaktivität der AlH fortgeführt werden.<sup>1, 2, 11</sup> Azathioprin zeigte zwar im Tierversuch ein erhöhtes Risiko für eine embryoschädigende Wirkung,<sup>18</sup> diese Beobachtung konnte aber bislang bei Patientinnen, die in der Schwanger-

schaft mit Azathioprin behandelt wurden, nicht bestätigt werden.<sup>16, 19–21</sup> Es sollte trotzdem eine Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen.

Ein erhöhtes Risiko für Komplikationen betrifft vor allem Schwangere mit Krankheitsaktivität der AIH während der letzten 12 Monate vor der Schwangerschaft oder mit bestehender Leberzirrhose. 11 Schwangere mit Leberzirrhose sollten ab dem 2. Trimenon eine Magenspiegelung zur Erkennung von Krampfadern in der Speiseröhre erhalten, die dann ggf. endoskopisch mittels Gummibandligatur behandelt werden sollten.<sup>11</sup> Eine Leberzirrhose der Schwangeren erhöht auch das kindliche Risiko für Komplikationen vor und nach der Geburt. 16 Insbesondere schwangeren Patientinnen mit fortgeschrittener Lebererkrankung wird eine engmaschige Verlaufsbeurteilung und Mitbetreuung in einem Zentrum mit entsprechender Erfahrung empfohlen.

? Gibt es alternative Medikamente bei Unverträglichkeit oder unzureichender Wirksamkeit der Standardtherapie?

Wird unter oben genannten Therapieoptionen auch nach Dosiserhöhung keine ausreichende Unterdrückung der Entzündung erzielt, kann der Einsatz von weiteren, bisher jedoch für die Behandlung der AlH nicht zugelassenen immunsuppressiven Medikamenten erwogen werden ("off-label use"). Dies betrifft ca. 10% der Patienten, weitere 10–13% weisen eine Unverträglichkeit der Standardtherapie auf.<sup>2, 11, 22</sup> Für diese Patienten stehen einige alternative Medikamente zur Verfügung, die in kleineren Patientengruppen ermutigende Ergebnisse erzielt haben.

Hierzu zählen vor allem Mycophenolat-Mofetil<sup>23–28</sup>, Tacrolimus<sup>29–32</sup> und Ciclosporin<sup>33–35</sup>. Der Einsatz dieser Medikamente bei AIH sollte jedoch unbedingt in Absprache mit einem hepatologischen Zentrum erfolgen. Für Patienten mit AIH und irreversiblem akutem Leberversagen oder im Endzustand einer AIH-bedingten Lebererkrankung kann auch eine Lebertransplantation infrage kommen wenn keine andere Behandlungsalternative besteht. In dieser Situation ist eine rasche Kontaktaufnahme mit einem hepatologischen Zentrum erforderlich.

## ?

#### Besteht bei AIH ein erhöhtes Risiko Leberkrebs zu entwickeln?

Das Risiko bei Leberzirrhose Leberkrebs (hepatozelluläres Karzinom; HCC) zu entwickeln ist erhöht und wird bei AIH-bedingter Zirrhose mit 1–2% pro Jahr angegeben. AIH-Patienten mit Leberzirrhose sollten deshalb zur Überwachung halbjährlich eine Ultraschalluntersuchung der Leber erhalten. Zusätzliche Faktoren, wie z. B. Alkohol, Rauchen oder andere chronische Lebererkrankungen, wie beispielsweise auch eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, verstärken die AIH-bedingte Leberschädigung und somit das Risiko der Entwicklung einer Leberzirrhose und eines HCC.





#### Kann die AIH durch Ernährung oder Lebensführung beeinflusst werden?

Durch ausgewogene Ernährung und gesunde Lebensführung mit regelmäßiger sportlicher Betätigung können bei chronischer Lebererkrankung das Befinden gebessert und Mangelerscheinungen vermieden werden. Auf leberschädigende Substanzen, insbesondere auf Alkohol, sollte verzichtet werden. Studien der letzten Jahre lassen vermuten, dass Kaffee hingegen eine leberschützende Wirkung aufweist.<sup>39, 40</sup> Forschungsergebnisse zeigen zudem, dass Kaffee dazu beitragen kann, Leberkrebs in einer chronisch kranken Leber zu verhindern.<sup>41</sup>

Bei einer ausgewogenen Ernährung ist die zusätzliche Einnahme von Multivitaminpräparaten in der Regel nicht notwendig. Während der Einnahme von Predniso(lo)n sollte in Abhängigkeit der Dosis und des Risikos für eine Osteoporose bei fehlenden Hinweisen auf Kontraindikationen (wie z. B. Nierensteine) eine zusätzliche Vitamin-D-Einnahme und eine ausreichende Kalziumzufuhr über die Nahrung erfolgen, um einem kortisonbedingten Knochenabbau entgegenzuwirken. Dies ist auch notwendig, wenn bereits eine beginnende Osteoporose diagnostiziert wurde. Die Knochendichte wird

röntgenologisch (mittels DEXA; Dual Energy X-ray Absorptiometry) gemessen. Unterschreitet die

> Knochendichte einen bestimmten Grenzwert (T-Score), sollte entsprechend des individuellen Risikos die Notwendigkeit einer Behandlung mit knochenaufbauenden Medikamenten geprüft werden.<sup>2</sup>

### Zusammenfassung

- Die AIH ist eine chronische autoimmunvermittelte Lebererkrankung.
- Unbehandelt kann die AIH in eine Leberzirrhose münden.
- Die AIH ist durch erhöhte Transaminasen, eine IgG-Erhöhung sowie das Auftreten typischer Autoantikörper und histologischer Merkmale gekennzeichnet.
- Die Symptome können unspezifisch sein oder ganz fehlen.
- Patienten mit AIH sprechen überwiegend gut auf eine immunsuppressive Therapie, insbesondere Kortison, an.
- Bei fehlendem Ansprechen auf die Standardtherapie kommen alternative Immunsuppressiva aus der Rheumatologie oder Transplantationsmedizin in Betracht, deren Einsatz jedoch in Absprache mit einem hepatologischen Zentrum erfolgen sollte.

#### Literaturverzeichnis

- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis.
   J Hepatol. 2015;63(4):971–1004.
- Strassburg CP, Beckebaum S, Geier A, Gotthardt D, Klein R, Melter M, et al. S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen. Z Gastroenterol. 2017;55(11):1135–226.
- Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, Czaja AJ. Primary biliary cirrhosis: overlaps with other autoimmune disorders.
   Semin Liver Dis. 2014;34(3):352–60.
- Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumpf E; International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. J Hepatol. 2011;54(2):374–85.
- 5. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. Gut. 2012;61(2):297–310.
- Volkmann M, Martin L, Bäurle A, Heid H, Strassburg CP, Trautwein C, et al. Soluble liver antigen: isolation of a 35-kd recombinant protein (SLA-p35) specifically recognizing sera from patients with autoimmune hepatitis. Hepatology. 2001;33(3):591–6.
- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol. 1999;31(5):929–38.
- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al.; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008;48(1):169–76.
- 9. Liwinski T, Schramm C. Autoimmune hepatitis update on clinical management in 2017. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2017;41(6):617–25.
- Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. Gastroenterology. 2010;139(4):1198–206.

- Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2020;72(2):671–722.
- 12. Czaja AJ, Carpenter HA. Histological features associated with relapse after corticosteroid withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. Liver Int. 2003;23(2):116–23.
- 13. Hegarty JE, Nouri Aria KT, Portmann B, Eddleston AL, Williams R. Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. Hepatology. 1983;3(5):685–9.
- 14. Donaldson PT, Doherty DG, Hayllar KM, McFarlane IG, Johnson PJ, Williams R. Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis: human leukocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. Hepatology. 1991;13(4):701–6.
- Kirstein MM, Metzler F, Geiger E, Heinrich E, Hallensleben M, Manns MP, et al. Prediction of short- and long-term outcome in patients with autoimmune hepatitis. Hepatology. 2015;62(5):1524–35.
- Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, Heneghan MA.
   Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis.
   J Autoimmun. 2012;38(2-3):J239–44.
- Schramm C, Herkel J, Beuers U, Kanzler S, Galle PR, Lohse AW. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. Am J Gastroenterol. 2006;101(3):556–60.
- Rosenkrantz JG, Githens JH, Cox SM, Kellum DL. Azathioprine (Imuran) and pregnancy.
   Am J Obstet Gynecol. 1967;97(3):387–94.
- Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. Gastroenterology. 2003;124(1):9–17.
- Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Roblin X, Sparrow MP. The use of azathioprine in Crohn's disease during pregnancy and in the post-operative setting: a worldwide survey of experts. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33(6):707–13.
- Aggarwal N, Chopra S, Suri V, Sikka P, Dhiman RK, Chawla Y. Pregnancy outcome in women with autoimmune hepatitis. Arch Gynecol Obstet. 2011;284(1):19–23.

- Gleeson D, Heneghan MA; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. Gut. 2011;60(12):1611–29.
- Aw MM, Dhawan A, Samyn M, Bargiota A, Mieli-Vergani G. Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up.
   J Hepatol. 2009;51(1):156–60.
- 24. Hennes EM, Oo YH, Schramm C, Denzer U, Buggisch P, Wiegard C, et al. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? Am J Gastroenterol. 2008;103(12):3063–70.
- Devlin SM, Swain MG, Urbanski SJ, Burak KW. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to standard therapy. Can J Gastroenterol. 2004;18(5):321–6.
- Inductivo-Yu I, Adams A, Gish RG, Wakil A, Bzowej NH, Frederick RT, et al. Mycophenolate mofetil in autoimmune hepatitis patients not responsive or intolerant to standard immunosuppressive therapy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(7):799–802.
- 27. Fallatah HI, Akbar HO. Mycophenolate mofetil as a rescue therapy for autoimmune hepatitis patients who are not responsive to standard therapy.

  Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2011;5(4):517–22.
- Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatmentnaïve patients. J Hepatol. 2011;55(3):636–46.
- 29. Aqel BA, Machicao V, Rosser B, Satyanarayana R, Harnois DM, Dickson RC. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis.

  J Clin Gastroenterol. 2004;38(9):805–9.
- 30. Than NN, Wiegard C, Weiler-Normann C, Fussel K, Mann J, Hodson J, et al. Long-term follow-up of patients with difficult to treat type 1 autoimmune hepatitis on tacrolimus therapy. Scand J Gastroenterol. 2016;51(3):329–36.
- 31. Van Thiel DH, Wright H, Carroll P, Abu-Elmagd K, Rodriguez-Rilo H, McMichael J, et al. Tacrolimus: a potential new treatment for autoimmune chronic active hepatitis: results of an open-label preliminary trial. Am J Gastroenterol. 1995;90(5):771–6.

- 32. Hanouneh M, Ritchie MM, Ascha M, Ascha MS, Chedid A, Sanguankeo A, et al. A review of the utility of tacrolimus in the management of adults with autoimmune hepatitis. Scand J Gastroenterol. 2019;54(1):76–80.
- Debray D, Maggiore G, Girardet JP, Mallet E, Bernard O. Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis. J Pediatr. 1999;135(1):111–4.
- Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. Am J Gastroenterol. 1999;94(1):241–8.
- 35. Sherman KE, Narkewicz M, Pinto PC. Cyclosporine in the management of corticosteroid-resistant type 1 autoimmune chronic active hepatitis. J Hepatol. 1994;21(6):1040–7.
- 36. Greten TF, Malek NP, Schmidt S, Arends J, Bartenstein P, Bechstein W, et al. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. Z Gastroenterol. 2013;51(11):1269–326.
- Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, Quaglia A, Devlin J, Mieli-Vergani G, et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. Hepatology. 2008;48(3):863–70.
- 38. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Predictive factors for hepatocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. Am J Gastroenterol. 2008;103(8):1944–51.
- 39. Masterton GS, Hayes PC. Coffee and the liver: a potential treatment for liver disease? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010;22(11):1277–83.
- Kalthoff S, Ehmer U, Freiberg N, Manns MP, Strassburg CP. Coffee induces expression of glucuronosyltransferases by the aryl hydrocarbon receptor and Nrf2 in liver and stomach. Gastroenterology. 2010;139(5):1699–710.
- 41. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Bagnardi V, Gallus S, Negri E, et al. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. Hepatology. 2007;46(2):430–5.

#### Weitere kostenlos erhältliche Patientenbroschüren



#### Patiententagebuch Leber- und Gallenwegserkrankungen

Autoren: K. Grüngreiff, D. Hüppe, T. Gottstein 80 Seiten (U83)



# Wegweiser für den Leberkranken mit Richtlinien zur Ernährung

Autor: M. Plauth 80 Seiten (U86)

Bitte richten Sie Ihre Bestellung an:

#### DR. FALK PHARMA GmbH



Leinenweberstr. 5 79108 Freiburg Germany

Fax: 0761/1514-321

E-Mail: zentrale@drfalkpharma.de

www.drfalkpharma.de



Leinenweberstr. 5 79108 Freiburg Germany