

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

Übersetzte und bearbeitete Ausgabe von
„The General Practice Guide to Autoimmune Diseases“,
herausgegeben von Y. Shoenfeld und P. L. Meroni,
Pabst Science Publishers 2012



PABST SCIENCE PUBLISHERS
Lengerich, Berlin, Bremen, Miami,
Riga, Viernheim, Wien, Zagreb

Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnis, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwendet haben, dass diese Angaben genau dem *Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes* entsprechen. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

© 2013 Pabst Science Publishers, 49525 Lengerich

<http://www.pabst-publishers.de>

Druck: AZ-Druck, Berlin

Satz+Produktion: Hilmar Schlegel, Berlin

Cover: Agentur für zeitgemäße Kommunikation Kaner Thompson
www.kanerthompson.de

ISBN 978-3-89967-888-8

Autoimmune Hepatitis

Reinhild Klein

1 Einleitung

Die autoimmune Hepatitis (AIH) ist eine chronisch-progrediente Erkrankung, die im Kindes- und Erwachsenenalter auftritt und vor allem Frauen betrifft. Charakteristisch sind der fluktuierende Spontanverlauf, eine Hypergammaglobulinämie, die insbesondere das Immunglobulin (Ig) G betrifft und histologisch eine ‚interface‘ Hepatitis. Die AIH tritt weltweit auf aber in unterschiedlicher Inzidenz und Prävalenz. In Westeuropa und der Kaukasischen Bevölkerung von Nordamerika geht man von einer Häufigkeit von 50–200 Patienten pro Million Einwohner aus. Hier macht sie ca. 20 % der Fälle einer chronischen Hepatitis aus. In Ländern, in denen die virale Hepatitis B und C endemisch vorkommen, wie in Asien oder Afrika, scheint die Prävalenz deutlich niedriger zu sein [1, 2].

Die Pathogenese der AIH ist unbekannt. Man geht von einem Toleranzverlust gegenüber Lebergewebe und einer genetischen Disposition aus [1]. Anti-inflammatorische/immunsuppressive Therapie induziert in den meisten Fällen eine Remission, aber eine Langzeittherapie ist notwendig. Bei Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose, die nicht auf die medikamentöse Therapie anspricht, ist eine Lebertransplantation Therapie der Wahl [3]. Generell ist die Langzeit-Überlebensrate und mittlere Überlebenszeit von effizient behandelten Patienten exzellent, und sie wird sogar ähnlich wie die der Normalbevölkerung eingeschätzt.

2 Diagnostische Kriterien

Das klinische Erscheinungsbild der AIH ist sehr heterogen und reicht von einer asymptomatischen Erkrankung bis zu einer schweren oder sogar fulminanten Hepatitis, die dann sogar eine Lebertransplantation erforderlich machen kann. 1992 hat die Internationale Autoimmune Hepatitis-Gruppe ein ‚Scoring‘-System für die Diagnose der AIH empfohlen, um eine zuverlässige Diagnose der Erkrankung zu ermöglichen, und dieses wurde 1999 überholt. Im Jahr 2008 wurde ein vereinfachtes ‚Scoring‘-System entwickelt (Tabelle 1) [4].

3 Fachärztliche Diagnostik

Neben der Bestimmung der Immunglobuline, insbesondere der IgG-Globuline, ist der Nachweis von Autoantikörpern eines der wichtigsten diagnostischen Kriterien der autoimmunen Hepatitis. Sie sind gegen verschiedene zelluläre Zielstrukturen einschließlich nukleärer, zytoplasmischer und mikrosomaler Antigene gerichtet; unterschiedliche Konstellationen dieser Antikörper haben in Deutschland zu einer serologischen Klassifizierung der AIH in drei Subgruppen geführt (Tabelle 2), obwohl diese Antikörper wahrscheinlich in der Pathogenese der AIH keine Rolle spielen [2, 5].

Entsprechend dieser Einteilung ist die AIH Typ 1 durch den Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA) und/oder Antikörpern gegen glatte Muskulatur (SMA) mit Anti-Aktin-Spezifität charakterisiert, die AIH Typ 2 durch den Nachweis von Antikörpern gegen Leber-Nieren-Mikrosomen (LKM-1), die mit Cytochrom P450 2D6 reagieren, und die AIH Typ 3 durch den Nachweis von Antikörpern gegen ein lösliches Leber-/Leber-Pankreas-Antigen (SLA/LP), das als UGA Suppressor Serin tRNA-Protein Komplex identifiziert wurde (Tabelle 2). Anti-SLA/LP-Antikörper können isoliert oder in Assoziation mit ANA und/oder Anti-Aktin-Antikörpern vorkommen [5].

Ein wichtiges diagnostisches Kriterium ist auch die Erhöhung der Gammaglobuline, die durch einen teilweise massiven Anstieg der IgG-Globuline bedingt ist. Obwohl es einige klinische/biochemische Unterschiede zwischen diesen Subgruppen der AIH gibt, hat diese serologische Einteilung keine Bedeutung für therapeutische Entscheidungen, so dass sie in der internationalen Literatur kontrovers diskutiert wird.

Tabelle 1. Vereinfachte diagnostische Kriterien der AIH [4].

Parameter	Cutoff Werte	Punkte
ANA oder	$\geq 1:40$	1
SMA oder	$\geq 1:80$	
Anti-LKM oder	$\geq 1:40$	2
Anti-SLA/LP	Positiv	2
IgG	Über dem Normwert	1
	$> 1,1$ -faches der Norm	2
Histologie (Hinweis auf eine Hepatitis ist erforderlich)	Vereinbar mit AIH	1
	Typisch für AIH	2
Kein Vorliegen einer Virushepatitis		2

≥ 6 Punkte: AIH wahrscheinlich; ≥ 7 Punkte: gesicherte AIH

Eine Leberbiopsie zu Beginn der Erkrankung zur Bestätigung der Diagnose und Einschätzung der Aktivität und des Stadiums ist zu empfehlen. Histologisch präsentiert sich die AIH allerdings wie jede chronische Hepatitis, und obwohl es einige charakteristische Veränderungen gibt (z. B. Akkumulation von Plasmazellen) sind diese nicht spezifisch für die AIH [1, 2]. Die entzündliche Komponente ist charakterisiert durch ein mononukleäres Infiltrat, das die Grenzlamellen um die Portalfelder durchbricht und das umgebende Parenchym infiltriert (periportales Infiltrat; ‚piecemeal‘-Nekrosen; ‚interface‘-Hepatitis, lobuläre Hepatitis). Eosinophile sind häufig nachweisbar. Eine Fibrose findet sich bei fast allen außer den mildereren Formen. Mit der Zerstörung der hepatischen Lobuli und dem Auftreten von regenerativen Knoten beginnt die Zirrhose.

Eine genetische Prädisposition wird als eine wichtige Voraussetzung für die Entstehung einer AIH angesehen, und Verwandte ersten Grades haben ein hohes Risiko, ebenso eine AIH oder eine andere Autoimmunerkrankung zu entwickeln [1, 2]. Es findet sich aber keine Vererbung nach dem Mendel'schen Schema, und es wurde auch bisher kein bestimmter genetischer Locus identifiziert, der die Ätiologie der AIH erklären würde. Assoziationen mit HLA-A1, Cw7, B8 und DR3 sowie DR4 wurden beschrieben. Studien in Europa und den USA haben DRB1*0301 und DRB1*0401 als Suszeptibilitätsallele identifiziert, während DRB1*1501 eher protektiv zu sein scheint. Es gibt aber große geographische Unterschiede; während unter den Kaukasiern Patienten mit HLA-DR3 und -DR4 eine hohe Suszeptibilität aufweisen, an einer AIH zu erkranken, gilt dies es bei japanischen Patienten nur für HLA-DR3.

4 Anforderungen an den Hausarzt

Wie bereits oben erwähnt ist das klinische Erscheinungsbild der AIH sehr heterogen und reicht von einer asymptomatischen Erkrankung bis zur fulminanten Hepatitis.

Patienten können über unspezifische Symptome unterschiedlichen Schweregrades wie Müdigkeit, Lethargie, Übelkeit, Anorexie, Amenorrhoe, abdominelle Beschwerden und Juckreiz klagen. Arthralgien sind häufig zu beobachten. Die körperliche Untersuchung kann unauffällig sein, aber man kann auch eine Hepato- oder Splenomegalie, Ikterus oder Zeichen und Symptome einer chronischen Lebererkrankung beobachten. Andere Autoimmunerkrankungen wie eine Hashimoto Thyreoiditis, Colitis ulcerosa, ein Typ 1 Diabetes, eine rheumatoide Arthritis, eine Zöliakie oder andere autoimmune Lebererkrankungen (z. B. eine primär-biliäre Zirrhose oder eine primär-sklerosierende Cholangitis) können in Assoziation mit der AIH auftreten.

Es ist sehr wichtig, eine AIH so früh wie möglich zu diagnostizieren und zu therapieren, da unbehandelte Patienten mit einer milden Erkrankung innerhalb von 15 Jahren in die Zirrhose übergehen. Patienten mit einer aktiven AIH weisen

Tabelle 2. Klassifikation und Charakteristika der autoimmunen Hepatitis (nach [5]).

Parameter		AIH Typ 1		AIH Typ 2	AIH Typ 3
		ANA positiv	Anti-Aktin positiv	Anti-LKM positiv	Anti-SLA/LP positiv
		Anzahl Patienten analysiert			
		167	218	40	175
Geschlecht	Verhältnis w:m	2,6:1	1,9:1	2,3:1	5,3:1
Alter	Mittelwert	52,5	45,3	29,6	46,2
	Bereich	11–88	2–83	5–73	8–86
Laborparameter zum Zeitpunkt der Erstmanifestation					
GOT (normal < 20 IU)	Mittelwert	143	137	123	86
GPT (normal < 20 IU)	Mittelwert	149	169	125	110
IgG (normal < 1800 mg/dl)	Mittelwert	3103	2864	1998	2697
Histologische Manifestationen zum Zeitpunkt der Erstmanifestation (%)					
Zirrhose		25	15	30	6
Chronisch aktive Hepatitis/akute Hepatitis		61	70	63	68
Chronisch persistierende Hepatitis		13	15	8	17
Geographische Verteilung		weltweit	weltweit	weltweit; selten in Nordamerika	weltweit
Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen		häufig	häufig	häufig	häufig
Klinischer Schweregrad		große Variation	große Variation	gewöhnlich hoch	große Variation
Therapieversager		selten	selten	häufig	selten
Schub nach Absetzen der Therapie		häufig	häufig	häufig	häufig
Notwendigkeit einer Langzeit-Erhaltungstherapie		variabel	variabel	fast 100%	variabel

ohne Behandlung eine Mortalität von bis zu 50 % innerhalb von 3–5 Jahren nach Diagnosestellung auf. Der ‚Goldstandard‘ der Therapie ist die Gabe von Kortikosteroiden, meist in Kombination mit Azathioprin; sie führt bei den meisten Patienten zur Remission; das Ansprechen auf diese Therapie kann als weiteres diagnosti-

sches Kriterium der AIH gelten. Das therapeutische Ziel sollte die vollständige Normalisierung der Transaminasen sein, da bei Patienten mit einer verbleibenden entzündlichen Aktivität in der Leber ein Progress zur Leberzirrhose wahrscheinlich ist. Allerdings müssen verschiedene Nebenwirkungen der Therapie in Kauf genommen werden. Ferner ist die Therapie – zumindest in Erhaltungsdosen – als Langzeittherapie zu konzipieren, und Patienten sollten mindestens 4 Jahre in stabiler Remission sein bevor man einen Auslassversuch wagen kann.

Die AIH stellt keine Kontraindikation für eine Schwangerschaft dar. Die Patientinnen sollten allerdings in Remission sein unter einer Erhaltungsdosis von 5 mg Steroiden pro Tag. Azathioprin sollte möglichst abgesetzt sein. Kurz nach der Geburt sollte die Steroiddosis kurzfristig erhöht werden, da durch die Hormonumstellungen ein Schub der AIH ausgelöst werden kann.

5 Verlauf der AIH

Klinische Beobachtungen

Bis zu 30 % der erwachsenen Patienten haben bereits bei der Erstdiagnose der AIH histologisch die Zeichen einer Zirrhose. Allerdings scheint diese Zirrhose die 10-Jahres Überlebensrate nicht zu beeinflussen (90 %); diese Patienten benötigen die gleiche Therapie, wie Patienten ohne Zirrhose [3].

Bei Kindern wird eine Zirrhose bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in ca. 50 % der Fälle beobachtet. Langzeitbeobachtungen haben ergeben, dass nur bei wenigen Kindern die Therapie ganz beendet werden kann und dass ca. 70 % eine Langzeit-Therapie benötigen. Bei den meisten dieser Patienten tritt ein Schub auf, wenn die Therapie abgesetzt oder die Dosis der immunsuppressiven Medikamente zu schnell reduziert wird. Circa 15 % der Kinder entwickeln ein chronisches Leberversagen und benötigen noch vor dem 18. Lebensjahr eine Lebertransplantation.

Ziel der Therapie ist die Induktion einer Remission, d. h. einer vollständigen Normalisierung aller Entzündungsparameter einschließlich der histologischen Kriterien. Diese wird bei 65–75 % der Patienten nach 24 Monaten Therapie erreicht. Ein Schub ist charakterisiert durch einen Anstieg von Transaminasen und IgG-Globulinen; er tritt bei 50 % der Patienten innerhalb von sechs Monaten und bei 80 % nach drei Jahren nach Absetzen der Therapie auf. Er ist mit einer Progression zur Zirrhose bei 38 % und einem Leberversagen bei 14 % der Patienten assoziiert.

Blutuntersuchungen

Während der Behandlung sollte eine Bestimmung von Laborparametern zweimal pro Jahr bei asymptomatischen Patienten oder Patienten in Remission, bei Patienten mit klinischen Symptomen alle drei Monate und bei Patienten mit hoher Entzündungsaktivität mindestens alle zwei Wochen bis zur Remission durchgeführt werden.

Die Autoantikörpertiter können unter immunsuppressiver Therapie abnehmen und sogar vollständig negativ werden bei Patienten in Remission. Ein Anstieg der Antikörperaktivität sowie der IgG-Globuline bei solchen Patienten kann dann als Indikator für eine Reaktivierung der AIH gelten. Es gibt aber durchaus auch Patienten, bei denen die Antikörper trotz einer adäquaten Therapie persistieren.

Ferner muss man daran denken, dass es durchaus auch die seltenen Fälle einer AIH gibt (ca. 2 %), die ohne die bisher bekannten Autoantikörper auftreten.

6 Therapie

Unabhängig vom klinisch oder serologisch definierten Subtyp beinhaltet die Standardtherapie der AIH Prednison (oder Prednisolon) alleine oder in Kombination mit Azathioprin (Tabelle 3). 65–70 % der Patienten sprechen auf diese Therapieform an, d. h. aber auch, dass bei einigen Patienten andere Substanzen eingesetzt werden müssen (s. unten) (1–3). Erwachsene mit Zirrhose zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie Kinder — insbesondere solche mit AIH Typ 2 — bleiben selten in Remission nach Absetzen der Medikamente und benötigen meist eine lebenslange Erhaltungstherapie.

Hinsichtlich der Dauer einer Therapie bzw. der Entscheidung, wann sie wieder abgesetzt werden kann, gibt es keine allgemeingültigen Richtlinien, insbesondere auch da histologische Veränderungen den biochemischen Veränderungen hinterherhinken können und histologische Inaktivität sowie normale biochemische Parameter nicht notwendigerweise eine kontinuierliche Remission anzeigen. Gewöhnlich wird die Therapie mindestens zwei Jahre durchgeführt. Die Entscheidung Monotherapie vs Kombinationstherapie wird durch die Nebenwirkungen der Steroid-Therapie beeinflusst. Insbesondere kosmetische Nebenwirkungen (Cushing Syndrome) vermindern die Compliance. Schwerere Komplikationen wie Steroid-Diabetes, Osteopenie, aseptische Knochennekrose, psychische Symptome, Hypertonus und Entwicklung eines Kataraktes sind bei Langzeit-Therapie zu berücksichtigen, insbesondere wenn die Steroid-Dosis nicht unter eine Erhaltungsdosis von 5mg/die reduziert werden kann. Azathioprin kann daher eingesetzt werden, um Steroide zu sparen, birgt aber das theoretische Risiko eines teratogenen Effektes, von Abdominalbeschwerden, Übelkeit, einer cholestatischen Hepatitis, Exanthemen und einer Leukopenie. Toxizität und/oder Intoleranz gegenüber Azathioprin und seinen Metaboliten 6-Mercaptopurin kann auftreten und ist abhängig von Mutationen im Thiopurin-Methyltransferase-Gen. Um die individuelle Erhaltungsdosis zu finden, wird langsam die Dosis reduziert. Sie liegt normalerweise für Kortikosteroide bei 10–2,5 mg Prednison oder Prednisolon pro Tag und für Azathioprin bei 50–100 mg pro Tag (Tabelle 3).

Mittlerweile gibt es auch Untersuchungen, dass das nebenwirkungsärmere Budesonid die Remission einer AIH aufrechterhalten kann und sie evtl. sogar induzieren kann.

Therapieversagen ist durch eine Progression der klinischen, serologischen und histologischen Aktivität während der Standardtherapie gekennzeichnet und wird bei etwa 10 % der Patienten beobachtet. Bei diesen Patienten muss die Diagnose der AIH sorgfältig überprüft werden. Alternative immunsuppressive Substanzen können versucht werden, wie Cyclosporin, Tacrolimus, Methotrexat, Cyclophosphamid oder Mycophenolat. Erfahrungen diesbezüglich liegen aber lediglich in Form von Kasuistiken vor.

Patienten mit AIH, die eine dekompensierte Zirrhose entwickeln, können einer Lebertransplantation zugeführt werden. Es gibt keinen bestimmten Indikator für die Notwendigkeit einer Transplantation. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 92 %, bei 10–35 % der Patienten tritt erneut eine AIH nach der Transplantation auf.

7 Diagnostische Tests

Autoantikörper gehören zu den wichtigsten diagnostischen Markern der AIH (Abb. 1) [1, 2, 5], obwohl es keine Hinweise gibt, dass sie auch in der Pathogenese der Erkrankung eine Rolle spielen.

Die AIH Typ 1 (auch ‚lupoides Hepatitis‘ genannt) ist durch den Nachweis von Antikörpern gegen Kerne und/oder SMA mit Anti-F-Aktin-Spezifität gekennzeichnet (Abb. 1a, b). Diese sollten im Immunfluoreszenztest (IFT) unter Verwendung von Gefrierschnitten nachgewiesen werden, nicht im IFT an Zellkulturen (z. B. Hep2-Zellen), da letzterer häufig natürlich vorkommende ANA ohne klinische Relevanz erfasst, wie z. B. bei Patienten mit infektiösen oder toxischen Prozessen, so dass häufig falsch positive Befunde zu beobachten sind.

Antikörper gegen Leber/Nieren-Mikrosomen (LKM-1) und Antikörper gegen Leberzytoplasma-1 (LC-1) — entweder isoliert oder in Assoziation — charakterisieren die AIH Typ 2 (Abb. 1c). Die Anti-LKM-1-Antikörper sind gegen Cytochrom P450 2D6 gerichtet. Etwa 10 % der AIH-Patienten gehören zu dieser Subgruppe, insbesondere Kinder. Anti-LKM-Antikörper wurden zwar auch bei Patienten mit Hepatitis B und C oder medikamentös-induzierten Hepatitiden nachgewiesen, bei

Tabelle 3. Standardtherapie der AIH bei Erwachsenen [3].

	Einzeltherapie	Kombinationstherapie
initial	Prednison oder Prednisolon 20–60 mg/Tag	Prednison oder Prednisolon 15–30 mg/Tag, Azathioprin 50–100 mg/Tag
Erhaltungstherapie	Prednison oder Prednisolon 5–15 mg/Tag	Prednison oder Prednisolon 15–30 mg/Tag, Azathioprin 50–100 mg/Tag

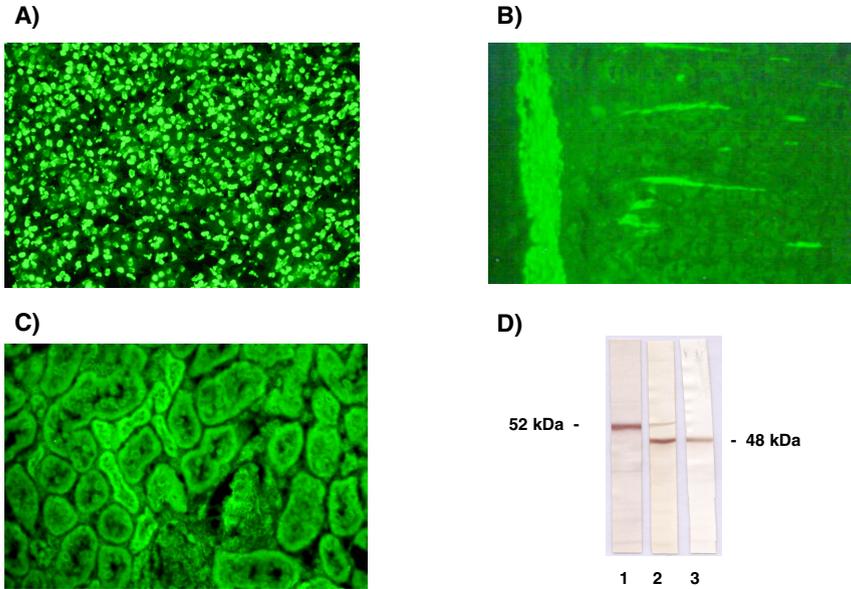


Abbildung 1. Nachweis von AIH-relevanten Autoantikörpern im Immunfluoreszenztest (IFT) (A–C) und Westernblot (D). A) Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA) an Rattenleber; B) Nachweis von Antikörpern gegen glatte Muskulatur mit Anti-Aktin-Spezifität an Rattenmagen mit Darstellung der typischen Reaktion von glatten Muskelzellen und der Interparietalzellsepten. C) Nachweis von Antikörpern gegen Leber-Nieren-Mikrosomen (LKM) an Rattenniere mit Darstellung des typischen grob-granulären cytoplasmatischen Fluoreszenzmusters der Tubuli. D) Nachweis von Anti-SLA/LP-Antikörpern im Westernblot mit Nachweis der typischen Determinanten bei 52 und 48 kDa (Anti-SLA/LP-Antikörper können nicht im IFT nachgewiesen werden); drei Muster können beobachtet werden: Seren, die nur mit der 52 kDa Determinante reagieren (Serum 1), Seren, die mit der 52 kDa und einer 48 kDa Determinante reagieren (Serum 2), und Seren, die nur die 48 kDa Determinante erkennen (Serum 3).

diesen Formen reagieren sie aber entweder mit anderen mikrosomalen Antigenen oder anderen Epitopen des Cyp2D6 als die Anti-LKM-1-Antikörper bei der AIH 2.

Im Gegensatz zu den ANA, SMA oder Anti-LKM Antikörpern, die auch bei anderen (Leber) Erkrankungen auftreten können, sind die Antikörper gegen das lösliche Leber-/Leber-Pankreas-Antigen (SLA/LP) hochspezifisch für die AIH. Sie sind bei ca. 30 % der AIH-Patienten nachweisbar und können mit ANA oder Anti-Aktin-Antikörpern assoziiert sein. Bei ca. 10 % der Patienten kommen sie jedoch isoliert also ohne andere relevante Autoantikörper vor und könnten daher eine eigene serologische Subgruppe charakterisieren (AIH Typ 3) [5]. Die Antikörper können allerdings nicht im IFT nachgewiesen werden sondern ausschließlich im

ELISA, Radioimmunoassay, der Komplementbindungsreaktion oder im Westernblot (Abb. 1d). Das Antigen wurde als humanes Suppressor-Serin tRNA-assoziiertes Protein identifiziert, ein Ko-Translokationsfaktor, der Selen-Cystein in humane Zellen inkorporiert.

Alle diese Autoantikörper können unter immunsuppressiver Therapie negativ werden. Weitere Autoantikörper, die bei der AIH beschrieben wurden, sind z. B. Antikörper gegen das Asialoglykoproteinrezeptor Protein (ASPGR), ein Membranprotein auf Hepatozyten. Diese Antikörper scheinen mit der Erkrankungsaktivität und der Prognose zu korrelieren.

Antikörper gegen Neutrophile mit einem perinukleären Fluoreszenzmuster (pANCA) wurden ebenfalls bei der AIH nachgewiesen, allerdings je nach Methode in unterschiedlicher Häufigkeit (30–80 %).

Es muss aber betont werden, dass es einen geringen Prozentsatz an Autoantikörper-negativen AIH-Patienten gibt, bei denen die zellulären Reaktionen in der Leber im Vordergrund stehen. Auch bei Patienten mit einem erstmaligen Schub einer AIH können relevante Antikörper noch fehlen und auch die IgG-Globuline noch im Normbereich liegen.

Der Nachweis von antimitochondrialen Antikörpern bei der AIH ist immer hochverdächtig auf das Vorliegen eines ‚Overlap‘-Syndromes mit einer PBC. Bei diesen Patienten sind dann neben den IgG-Globulinen meist auch die IgM-Globuline erhöht.

8 Nachweismethoden

Mit Hilfe des IFT an Gefrierschnitten von Organen aus Ratten oder Mäusen kann die Diagnose der AIH bei ca. 90 % der Patienten gestellt werden (Abb. 2). Lediglich die Anti-SLA/LP-Antikörper können nicht mit dieser Methode nachgewiesen werden [5]. Für ihre Bestimmung wurden ursprünglich Komplementbindungsreaktion, Radioimmunoassay und Westernblot eingesetzt. Nach der Identifizierung des Antigens sind kommerzielle ELISAs mit dem rekombinanten Antigen verfügbar.

Wichtig ist, darauf hinzuweisen, dass der Nachweis von ANA bei einer chronischen Lebererkrankung nicht diagnostisch ist für die AIH — insbesondere, wenn die Antikörper im IFT an Zellkulturen nachgewiesen werden anstelle von Gefrierschnitten. Im IFT an Zellkulturen werden häufig natürlich vorkommende ANA im Rahmen von infektiösen oder toxischen Prozessen beobachtet. Ferner ist es wichtig, die ANA zu differenzieren; z. B. Antikörper gegen ‚nuclear dots‘ (sp100), Kernmembran (gp210) oder Zentromere sind nicht AIH-relevant sondern weisen auf das Vorliegen einer PBC hin.

Für die serologische Diagnose gibt es heute zunehmend kommerzielle Assays unter Verwendung rekombinanter Antigene. Jedoch können mit diesen Methoden ANA und Anti-Aktin-Antikörper immer noch nicht zuverlässig nachgewiesen wer-

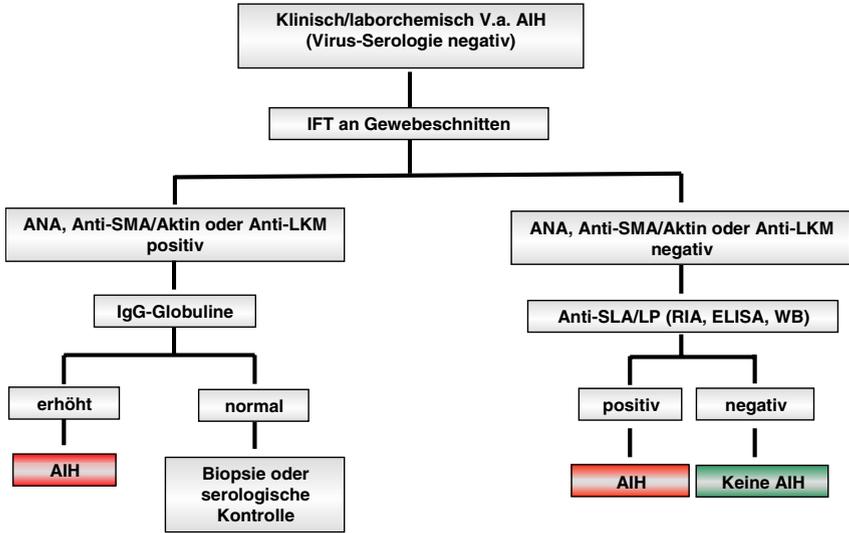


Abbildung 2. Flussdiagramm für die serologische Diagnose der autoimmunen Hepatitis.

den. Die serologische Diagnostik einer AIH sollte daher immer durch spezialisierte Laboratorien überprüft werden.

Literatur

- [1] Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 58–72.
- [2] Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011; 55: 171–182.
- [3] Manns MP, Strassburg CP. Therapeutic strategies for autoimmune hepatitis. *Dig Dis* 2011; 29: 411–415.
- [4] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169–176.
- [5] Stechemesser E, Klein R, Berg PA. Characterization and clinical relevance of liver-pancreas antibodies in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1993; 18: 1–9.