

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische
Onkologie
Städtisches Klinikum München - Bogenhausen
Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München
(Chefarzt: apl. Prof. Dr. Wolfgang Schepp)

Hepatopathie bei systemischem Lupus erythematodes.
Eine retrospektive Beobachtungsstudie.

Dorothee Margarethe Kübel

Vollständiger Abdruck der von der
Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Felix Gundling
2. Priv.-Doz. Dr. Fabian Geisler

Die Dissertation wurde am 18.06.2018 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 02.01.2019 angenommen.

Inhalt

1	VORWORT	4
2	EINLEITUNG	5
2.1.	Epidemiologie, Pathogenese und Prognose des SLE.....	5
2.2.	Diagnostik und Klassifikation des SLE	6
2.3.	Therapie des SLE.....	8
3	HEPATISCHE MANIFESTATION VON KOLLAGENOSEN	10
3.1.	Systemische Sklerose.....	10
3.2.	Sjögren Syndrom	10
4	SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES UND HEPATOPATHIE	11
4.1.	SLE und erhöhte Leberwerte.....	11
4.2.	Ätiologie der Hepatopathie und Begriffsklärung Lupushepatitis.....	12
4.3.	Umstrittene Aussagekraft der Histologie.....	13
4.4.	Lupusaktivität und erhöhte Leberwerte	13
4.5.	Die Rolle der medikamentösen Therapie bei Hepatopathie.....	14
5	ZIELE DER DISSERTATION	15
6	METHODEN	16
6.1.	Patientenkollektiv	16
6.2.	Retrospektive Datenanalyse.....	16
6.3.	Hepatopathie in Form einer Leberwerterhöhung	17
6.4.	Bereinigte Population.....	17
6.5.	Der ECLAM-Score zur Diagnostik der Krankheitsaktivität.....	19
6.6.	Statistische Auswertung	21
7	ERGEBNISSE	22
7.1.	Basisparameter	22

7.2.	Hepatopathie bei SLE.....	23
7.3.	Evaluation Hepatopathie-assoziiertes Faktoren bei SLE.....	24
7.4.	Assoziation zwischen Hepatopathie, BSG und Komplementsystem.....	28
8	DISKUSSION	29
8.1.	Häufigkeit erhöhter Leberwerte und pathologischer Sonografiebefunde bei Patienten mit SLE.....	29
8.2.	Evaluation Hepatopathie-assoziiertes Faktoren bei SLE.....	31
8.2.1.	Basisparameter	32
8.2.2.	Behandlungsdauer und Behandlungshäufigkeit.....	32
8.2.3.	Erhöhte BSG und Komplementerniedrigung	32
8.2.4.	Aktivität der Grunderkrankung SLE.....	33
8.2.5.	Medikation.....	33
8.3.	Bedeutung, Verlauf und Therapie der Hepatopathie	35
8.4.	Limitationen und Ausblick	36
9	ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT	37
10	QUELLENVERZEICHNIS.....	39
11	TABELLENVERZEICHNIS	43
12	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	44
13	DANKSAGUNG	45

1 Vorwort

Die vorliegenden Daten wurden bereits als Vortrag im Rahmen der Jahrestagung der DGVS 2016 vorgestellt und als Abstract publiziert.

Kübel, D., Vallbracht, I., Schepp, W., Gundling, F., & Tiller, M. (2016). Hepatopathie bei systemischem Lupus Erythematodes: Eine retrospektive Kohortenstudie. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 54(08), KV274.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in folgendem Aufsatz vorab zur Veröffentlichung bei der Zeitschrift für Gastroenterologie eingereicht:

Kübel, D., Tiller, M., Mühling, T., Sohn, M., Vallbracht, I., Waschulzik, B., Schepp, W. & Gundling, F. (2018). Hepatopathie bei systemischem Lupus erythematodes– Ergebnisse einer explorativen Beobachtungsstudie. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 56(10), 1257-1266.

Ähnliche oder identische Formulierungen sind geistiges Eigentum der Autoren.

(Hierzu Empfehlung der TUM Graduate School aus dem TUM Zitierleitfaden:

Quelle: [http://www.ombudsman-fuer-die-](http://www.ombudsman-fuer-die-wissenschaft.de/fileadmin/Ombudsman/Dokumente/Downloads/selbstplagiat.pdf)

[wissenschaft.de/fileadmin/Ombudsman/Dokumente/Downloads/selbstplagiat.pdf](http://www.ombudsman-fuer-die-wissenschaft.de/fileadmin/Ombudsman/Dokumente/Downloads/selbstplagiat.pdf))

4.3. Übernahme von Ergebnissen veröffentlichter, in Veröffentlichung befindlicher oder zur Veröffentlichung eingereichter eigener Aufsätze in eine Dissertation oder Monographie

Von Doktoranden und Habilitanden wird erwartet, Teilergebnisse und Einzelaspekte ihrer Arbeit bereits während der Qualifikationsphase zu publizieren, und Promotionsordnungen gestatten dies oft ausdrücklich. Der Transparenz und der wissenschaftlichen Redlichkeit ist Genüge getan, wenn im Vorwort, in einer einleitenden Anmerkung oder zu Beginn eines übernommenen Abschnittes ein eindeutiger Hinweis auf die Vorabpublikation angebracht wird, etwa der Form: „Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in folgenden Aufsätzen vorab publiziert / zur Veröffentlichung eingereicht bei / zur Veröffentlichung angenommen bei . Sofern es sich dabei um Arbeiten mit Koautoren handelt, könnte an dieser Stelle noch der eigene Anteil an der Vorabpublikation spezifiziert werden.)

2 Einleitung

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) stellt eine klinisch variable Autoimmunerkrankung dar, welche zahlreiche Organsysteme befallen kann (Kleinert, Feuchtenberger, & Tony, 2010). Daraus resultiert ein klinisch heterogener Krankheitsverlauf. Während eine Beteiligung von Gelenken, Haut, Schleimhäuten und Niere häufig nachweisbar ist, wurde eine Beteiligung der Leber lange Zeit als Seltenheit angesehen (Chowdhary, Crowson, Poterucha, & Moder, 2008). Dennoch belegen Studien eine wesentlich häufigere hepatische Manifestation mit erhöhten Leberwerten in bis zu 80% der Fälle (Vaiphei, Bhatia, & Sinha, 2011). Eine Hepatopathie bei SLE kann viele Ursachen haben, beispielsweise medikamentös-toxisch durch die Medikation der Grunderkrankung, oder autoimmun, beispielsweise im Rahmen einer assoziierten Autoimmunhepatitis (AIH) oder im Rahmen der Grunderkrankung selbst. Insofern ist eine systematische differentialdiagnostische Aufarbeitung bei erhöhten Leberwerten wichtig, um eine potentielle Verschlechterung des SLE rechtzeitig zu erkennen oder eine möglicherweise hepatotoxische Medikation zeitnah zu beenden. Systematisch analysierte publizierte Daten zur Häufigkeit und Ursache von erhöhten Leberwerten bei SLE-Patienten aus Deutschland liegen nicht vor. Inhalt dieser Dissertationsarbeit ist die retrospektive Evaluation einer Datenbank von Patienten mit SLE im Hinblick auf eine hepatische Schädigung. Diese wurden im Zeitraum 2009 bis 2015 ambulant und stationär am Klinikum Bogenhausen betreut. Ziele der vorliegenden Arbeit sind die Analyse der Häufigkeit einer Hepatopathie bei SLE-Patienten, deren Ursachenanalyse und die Aufarbeitung möglicher Risikofaktoren wie beispielsweise Dauer und Schweregrad der Erkrankung, Geschlecht und Alter.

2.1. Epidemiologie, Pathogenese und Prognose des SLE

Die Krankheit Lupus erythematoses ist eine systemische Autoimmunerkrankung unklarer Genese (Kleinert et al., 2010). Sie stellt eine entzündliche Multisystemerkrankung dar, die chronisch oder in Schüben verlaufen kann. Je nach Ausprägung können mehrere Organsysteme betroffen sein. Sie wird zusammen mit der Sklerodermie, dem primären Sjögren Syndrom, der Dermatomyositis und anderen zu den Kollagenosen gezählt. Häufig betroffene Organsysteme sind Haut und Schleimhaut, die Gelenke, das zentrale Nervensystem (ZNS) und die Nieren. Auf molekularer Ebene ist die Bildung von Autoantikörpern und die daraus resultierende Ablagerung von Immunkomplexen Basis der Krankheit (Herold & Mitarbeiter, 2015).

Die Prävalenz der Erkrankung liegt bei 25 pro 100.000 Einwohner, wobei Frauen circa fünf bis sieben Mal häufiger betroffen sind als Männer (Kleinert et al., 2010). Laut den Autoren tritt die Krankheit meistens in der dritten Lebensdekade zum ersten Mal auf. Einen zweiten Altersgipfel stellt die fünfte und siebte Dekade dar. SLE-Patienten haben laut Kleinert und Kollegen (2010) im Vergleich zur Normalbevölkerung eine 5-fach erhöhte Mortalität. Dies ergibt sich insbesondere aus einem gesteigerten kardiovaskulären Risiko und aus einer gehäuften Neigung zu

Infektionen. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt heute bei über 90%, allerdings gibt es stark variierende Krankheitsverläufe (Herold & Mitarbeiter, 2015). Studien zur Pathophysiologie der Erkrankung fallen durch diskrepante Ergebnisse auf. Allerdings konnte beim weiblichen Geschlecht eine Prädisposition für einen SLE auf mehreren Genen, die für Immunreaktionen relevant sind, nachgewiesen werden (Harley et al., 2008). Eine Mutation des TREX1-Gens kann Krankheitsursache sein (Herold & Mitarbeiter, 2015). Eine geringere Aktivität und Anzahl von regulatorischen T-Zellen führt zu einer gestörten Elimination von autoreaktiven B- und T-Zellen und dann zur Bildung und Expansion autoreaktiver Zellklone. Daraus resultieren dann eine erhöhte Apoptoseeignung und eine Immunreaktion gegen die DNA. Die Organdestruktion wird unter anderem durch eine Aktivierung des Komplementsystems ausgelöst.

2.2. Diagnostik und Klassifikation des SLE

Das Krankheitsbild kann je nach Patient stark variieren. Die häufigen klinischen Symptome sind Fieber, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Hauterscheinungen, Arthralgien und Myalgien. Außerdem treten aber auch, je nach zusätzlich betroffenem Organsystem, spezifischere Symptome auf (Kleinert et al., 2010). Hierzu zählen zum Beispiel Krampfanfälle bei einer Beteiligung des ZNS. Um die Diagnose SLE stellen zu können, müssen sowohl klinische Aspekte als auch immunologische Aspekte, wie der Nachweis von Autoantikörpern, zutreffen (Kuhn et al., 2015). Labordiagnostisch müssen in jedem Fall die antinukleären Antikörper (ANA >1:80, Hep2 Immunfluoreszenz) bestimmt werden (Aringer & Voll, 2016). Die klinische Situation wird aktuell nach zwei Klassifikationssystemen beurteilt. Zum einen gibt es die ACR-Kriterien nach dem American College of Rheumatology. Sie sind erfüllt, wenn vier der elf Kriterien zutreffen. Dann kann die Diagnose SLE gestellt werden (Hochberg, 1997). Die ACR-Kriterien sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Zum anderen gibt es seit 2012 die SLICC-Kriterien (Systemic Lupus International Collaborating Clinics (Petri, Orbai, & Alarcon, 2012)). Diese wurden allerdings aufgrund zu geringer Spezifität nicht vom ACR und der EULAR (European League against Rheumatism) übernommen (Aringer & Voll, 2016). In Summe sollte bei SLE aufgrund der Komplexität der Krankheit immer die Diagnose aus ärztlicher Gesamtsicht gestellt werden (Aringer & Voll, 2016).

Kriterium	Beschreibung
1. Schmetterlingserythem	fixiertes Erythem, flach oder erhaben im Bereich der Wangen, meist Aussparung der nasolabialen Falten
2. Diskoide Hautveränderungen	erythematöse Plaques mit fest haftender, in den Haarfollikeln fixierter Schuppung, narbig-atroph abheilend
3. Photosensitivität	durch UV-Provokation ausgelöste Hautläsion (anamnestisch oder ärztlich beobachtet)
4. Orale (und nasopharyngeale) Ulzerationen	meist schmerzlos (ärztliche Beobachtung)
5. Arthritis	Nicht-erosive Arthritis von mindestens 2 Gelenken
6. Serositis	Pleuritis oder Perikarditis
7. Nierenbeteiligung	Proteinurie > 0,5 g/Tag oder zelluläre Zylinder
8. ZNS-Beteiligung	Krampfanfälle oder Psychosen ohne andere Ursache
9. Blutbildveränderungen	<ul style="list-style-type: none"> - Hämolytische Anämie - Leukopenie <4000/μl - Lymphopenie <1500/μl - Thrombozytopenie <100.000/μl
10. Immunologische Veränderungen	<ul style="list-style-type: none"> - DNA-Antikörper: abnorme Antikörpertiter gegen Doppelstrang-DNA <i>oder</i> - Anti-Sm: Vorhandensein von Antikörpern gegen Sm-Kernantigen <i>oder</i> - Positive Antiphospholipidantikörper
11. Antinukleäre Antikörper	

Tabelle 1: Modifizierte ACR-Klassifikationskriterien (nach Hochberg, 1997; Kleinert et al., 2010)

2.3. Therapie des SLE

Bei der Therapie des SLE gibt es zwei Behandlungsstrategien: Immunsuppression und die konsequente Therapie der Komorbidität (Fischer & Schneider, 2008). Typische Komorbiditäten sind beispielsweise die Osteoporose und avaskuläre Osteonekrosen (Fischer & Schneider, 2008). Die Therapie mit Antimalariamitteln wie Hydroxychloroquin und Chloroquin soll laut den Autoren unabhängig von der Krankheitsaktivität begonnen werden. Für diese Substanzklasse konnte eine Verbesserung der Prognose gezeigt werden (Ruiz-Irastorza, Ramos-Casals, Brito-Zeron, & Khamashta, 2008). Die Therapie mit Antimalariamitteln genügt auch als Basistherapie, so lange bei den Patienten keine Organbeteiligung nachgewiesen ist (Kuhn et al., 2015). Zusammengefasst sollen folgende zusätzliche Basismaßnahmen nach dem Akronym SASKIA durchgeführt werden. SLE: Sonnenschutz (SPF50+), Anti-Malariamittel, Knochenschutz (Vitamin-D Gabe), Impfungen (Standard und Pneumokokken und Influenza) und Atherosklerose-Risikokontrolle (Aringer & Voll, 2016).

Steroide haben ihre Berechtigung in der Therapie von Akutsituationen und werden nur bei gezielter Indikation empfohlen (Fischer & Schneider, 2008). Eine immunsuppressive Therapie mit Medikamenten wie Azathioprin, Methotrexat und Mycophenolatmofetil sollte laut Fischer et al. (2008) erst bei einer anhaltend hohen Krankheitsaktivität erfolgen, bei Organbeteiligung und/oder, wenn die Patienten eine hohe Dosis an Steroiden benötigen. Hier gilt, dass Mycophenolatmofetil nur als Reservemittel („off-label“) genutzt werden soll. Zusätzlich besteht bei Bedarf die Möglichkeit einer kurzzeitigen Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika. Die Gabe von Belimumab soll nur als Zweitlinientherapie oder als „Zusatztherapie bei Autoantikörper-positivem SLE erfolgen, wenn trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität besteht“ (Kuhn et al., 2015). Liegt eine Lupus-Nephritis vor, können entweder Cyclophosphamid oder Mycophenolatmofetil („off-label“) gegeben werden (Aringer & Voll, 2016). Die folgende Abbildung 1 fasst die Pharmakotherapie bei SLE zusammen.

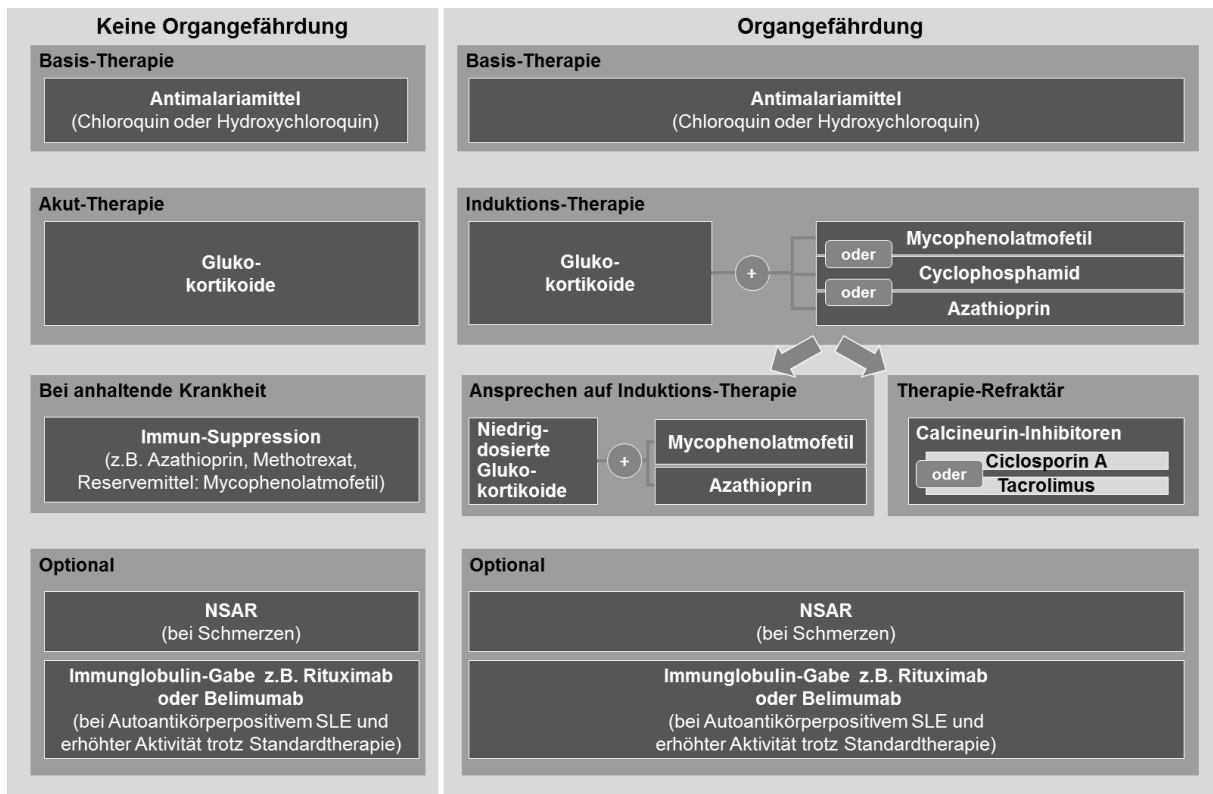


Abbildung 1: Medikamentöse Therapie SLE (Aringer & Voll, 2016; Fischer & Schneider, 2008; Kuhn et al., 2015)

3 Hepatische Manifestation von Kollagenosen

Die Rolle der Leber als Zielstruktur bei Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis wird oft übersehen, obwohl die Leber auf vielerlei Art und Weise in das Krankheitsgeschehen involviert sein kann (Selmi, De Santis, & Gershwin, 2011). Die klinischen und histopathologischen Aspekte können dabei stark variieren. Häufig werden Patienten mit einer rheumatologischen Erkrankung mit verschiedenen Medikamenten behandelt. Auf diese Weise nimmt laut den Autoren die Wahrscheinlichkeit zu, dass es zu hepatotoxischen Effekten durch die Pharmakotherapie kommt. Zusätzlich beschreiben Übersichtsartikel zur hepatischen Beteiligung bei rheumatologischen Erkrankungen die Möglichkeit, dass die Grunderkrankung allein zu einer der Hepatopathie führt. Die Beteiligung der Leber ist meistens mild, kann aber auch stärker ausfallen, vor allem dann, wenn ebenfalls eine virale Hepatitis oder eine Autoimmunhepatitis (AIH) vorliegt (Selmi et al., 2011).

3.1. Systemische Sklerose

Kollagenosen haben häufig eine hepatische Komponente (Shimizu, 2008). Bei Kollagenosen wie SLE, Systemischer Sklerose und Sjögren Syndrom kann die Leber in das Krankheitsgeschehen involviert sein (Selmi et al., 2011). Bei Systemischer Sklerose konnte in mehr als 1% der Fälle eine Hepatopathie nachgewiesen werden. Zusätzlich konnte bei Autopsien in mehr als 8% der Fälle eine Zirrhose gefunden werden (D'Angelo, Fries, Masi, & Shulman, 1969).

3.2. Sjögren Syndrom

Beim Sjögren Syndrom ist eine Hepatopathie zum Beispiel in Form einer Lebervergrößerung häufig beschrieben. In zwei Drittel der Fälle konnte eine Cholestase laborchemisch nachgewiesen werden. In 50% der Fälle fand man einen Zusammenhang mit einer primären biliären Zirrhose oder einer AIH (Selmi et al., 2011).

4 Systemischer Lupus erythematodes und Hepatopathie

4.1. SLE und erhöhte Leberwerte

Studien belegen eine häufige Hepatopathie in Form von erhöhten Leberwerten (Transaminasen und Cholestaseparameter) bei SLE-Patienten (Beisel, Weiler-Normann, Teufel, & Lohse, 2014; Tagawa, Saito, Takada, Kawahata, & Kohsaka, 2016). Die folgende Tabelle 2 fasst die bisherigen Forschungsergebnisse zusammen.

Datum der Publikation	Erstautor	n-Zahl	Definition Hepatopathie	Prävalenz Hepatopathie	Nationalität
1980	Runyon et al.	238	AST, ALT, AP, GGT LDH, Bilirubin 2-fach über dem Normwert	52 %	USA
1981	Gibson et al.	81	AST, ALT, AP >Normwert	55 %	USA
1984	Miller et al.	260	AST, ALT, AP >Normwert	23 %	Canada
1989	Kushimoto et al.	68	ALT, AST >Normwert	51%	Japan
1995	Suzuki et al.	193	AST,ALT >Normwert	40 %	Japan
2008	Chowdhary et al.	192	AST, ALT >Normwert	21 %	USA
2010	Piga et al.	242	AST, ALT >Normwert an 2 verschiedenen Zeitpunkten	24 %	Italien

2011	Efe et al.	147	AST, ALT, AP, GGT >Normwert	24 %	Türkei
2011	Vaiphei et al.	21	AST, ALT >Normwert	80%	Indien
2013	Zheng et al.	504	ALT, AP, GGT, Bilirubin >Normwert	10 %	China
2013	Takahashi et al.	206	AST, ALT, AP, GGT >Normwert, bei mind. 2 Parametergruppen	60 %	Japan
2016	Liu et al.	435	AST, ALT 2-fach über dem Normwert	21%	USA
2017	Tahernia et al.	138	AST, ALT >Normwert Aufteilung in leichte, mittlere, schwere Hepatopathie	49 %	Iran

Tabelle 2: Publierte Studien zur SLE-assoziierten Hepatopathie mit Angaben zu Herkunftsland und Prävalenz

4.2. Ätiologie der Hepatopathie und Begriffsklärung Lupushepatitis

Bezüglich der Ätiologie der Hepatopathie kamen Takahashi und Kollegen (2013) zu folgendem Ergebnis: In 30,9% der Fälle hielten sie eine Induktion durch Medikamente für ursächlich. Als weiteren Grund gaben sie eine Fettleber bei 17,9% der Patienten an. In 11,4 % der Fälle blieb die Ursache ungeklärt. Zusätzlich ergaben sich Autoimmunhepatitis (AIH) (4,9%), primäre biliäre Zirrhose (2,4%), Cholangitis (1,6%), Alkohol (1,6%) und virale Hepatitis (0,8 %) als Ursachen. Außerdem sahen die Autoren in den restlichen 28,5% der Fälle die Grunderkrankung SLE selbst als Auslöser der Hepatopathie. Zusätzlich zu den oben genannten möglichen Gründen für eine Hepatopathie zählte Shimizu auch noch hereditäre Lebererkrankungen, wie Hämochromatose, Alpha-1-Antitrypsinmangel und Morbus Wilson (Shimizu, 2008).

Insgesamt stellt die reine Lupushepatitis, als Lupusbeteiligung der Leber, eine Ausschlussdiagnose dar, welche einer sorgfältigen diagnostischen Hepatopathie-Abklärung bedarf (Bessone, Poles, & Roma, 2014). Die Lupushepatitis selbst kann einen variablen Verlauf nehmen. Das Spektrum reicht von lediglich erhöhten Leberwerten und einem milden Verlauf bis zu einem seltenen fulminanten Leberversagen (Arnett & Reichlin, 1995).

Aufgrund der infausten Prognose bei fehlender Therapie sollte rechtzeitig im Rahmen der differentialdiagnostischen Abklärung an eine AIH oder eine neu aufgetretene Hepatitis gedacht werden. Die AIH ist eine von der Lupushepatitis abzugrenzende Differentialdiagnose (Bessone et al., 2014). Dies gilt, da bei einer AIH die Prognose insgesamt wesentlich schlechter ist (Kaw, Gota, Bennett, Barnes, & Calabrese, 2006).

4.3. Umstrittene Aussagekraft der Histologie

Ob es eine spezifische Histologie bei einer Lupushepatitis gibt, ist eine umstrittene Frage. So wurde bei SLE Patienten ein breites Spektrum an histopathologischen Veränderungen gefunden (Grover, Rastogi, Singh, Rajbongshi, & Bihari, 2014), allerdings konnte kein spezifisches Bild beschrieben werden. Auch Zheng et al. (2013) konnten kein konkretes histologisches Bild der Lupushepatitis entwickeln. Allerdings legten ihre Ergebnisse nahe, dass es bei einer Lupushepatitis zu Komplement 1q-Ablagerungen kommt. Dies konnte aber nur bei einer sehr geringen Anzahl an Patienten gezeigt werden.

4.4. Lupusaktivität und erhöhte Leberwerte

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Frage, ob es einen möglichen Zusammenhang zwischen der Aktivität der Grunderkrankung SLE und dem Auftreten einer Hepatopathie gibt. Diese Frage wurde in früheren Studien nur zum Teil untersucht. So konnten Miller und Kollegen (1984) zeigen, dass erhöhte Transaminasenwerte mit einer höheren Krankheitsaktivität des Lupus in den anderen Organsystemen einhergehen. Aus der aktuelleren Forschung gibt es eine Studie, in der gezeigt wurde, dass bei gesteigerter Krankheitsaktivität auch häufig eine Transaminasenerhöhung und ein Anstieg der Cholestaseparameter vorliegen (Zheng et al., 2013). Da die Veröffentlichung der älteren der beiden hier zitierten Studien (Miller et al., 1984) allerdings schon weit zurückliegt und die Studie von Zheng und Kollegen (2013) zum Großteil an Patienten asiatischer Abstammung durchgeführt wurde, soll in dieser Arbeit untersucht werden, ob in der vorliegenden Stichprobe ein Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität und der Hepatopathie besteht.

4.5. Die Rolle der medikamentösen Therapie bei Hepatopathie

SLE Patienten werden häufig über einen längeren Zeitraum hochdosiert mit Immunmodulatoren und antisymptomatischen Medikamenten behandelt. Diese Pharmakotherapie kann auch hepatotoxische Auswirkungen haben (Bessone et al., 2014). Die Medikamente, die zur Behandlung des SLE gegeben werden, führen laut Bessone und Kollegen (2014) häufig zu oxidativem Stress in der Leber. Da bei entzündlichen Erkrankungen wie zum Beispiel dem SLE alleine schon eine Neigung zu oxidativem Stress besteht (Kovacic & Jacintho, 2003), kann sich der Effekt durch die Medikamente verstärken und eine Hepatopathie begünstigen.

5 Ziele der Dissertation

Die Ziele der Arbeit lauteten wie folgt:

1. Ermittlung der Prävalenz der Hepatopathie in der vorliegenden Stichprobe
2. Analyse der zu Grunde liegenden Ursache bei Hepatopathie
3. Untersuchen der Assoziation zwischen Hepatopathie und
 - a. Alter
 - b. Geschlecht
 - c. Krankheitsaktivität des SLE
 - d. Dauer der Erkrankung
 - e. Anzahl der Vorstellungen im Klinikum Bogenhausen
 - f. Eingesetzten Immunsuppressiva

Diese Studie wurde der zuständigen Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer vorgestellt. Es wurden keine Einwände gegen die Durchführung der Studie erhoben.

6 Methoden

6.1. Patientenkollektiv

Insgesamt wurden n = 172 Patienten mit gesichertem SLE in die explorative Beobachtungsstudie eingeschlossen. Diese wurden im Zeitraum 01.2009 bis 12.2015 ambulant und/oder stationär behandelt (n = 671 Vorstellungen). In die Auswertung dieser Arbeit wurden alle Patienten mit systemischem Lupus erythematoses als Haupt- oder Nebendiagnose eingeschlossen. Die Mehrzahl der Patienten wurde in der Klinik für Rheumatologie, klinische Immunologie und Osteologie am Klinikum Bogenhausen betreut. Das Patientenkollektiv von n = 172 Patienten bestand aus 154 (89,5%) Frauen und 18 (10,5%) Männern. Die Patienten waren bei Erstaufnahme im Klinikum Bogenhausen im Schnitt 43,92 Jahre alt (M = 43,92, SD = 14,64). Der jüngste Patient war 18 Jahre alt, der älteste Patient war 86 Jahre alt. Die Basisparameter sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Gesamtzahl n = 172		Absolut	Prozentual
Geschlecht	weiblich	154	89,5%
	männlich	18	10,5%
Keine Leberschädigung		63	36,6%
Leberschädigung		109	63,4%
	<i>Transaminasenanstieg</i>	28	16,3%
	<i>Cholestaseparameteranstieg</i>	25	14,5%
	<i>Beide erhöht</i>	56	32,6%

Gesamtzahl n = 172	Mittelwert	SD	Varianz	Minimum	Maximum
Alter	43,9	14,6	214,3	18,0	86,0
Häufigkeit der Vorstellung	3,9	4,7	22,5	1,0	36,0
Behandlungsdauer in Jahren	3,0	2,3	5,2	1,0	6,0
ECLAM-Score	3,6	1,9	3,5	0,0	9,5
Anzahl der immunsuppressiven Medikamente	1,9	1,2	1,4	0,0	6,0

Tabelle 3: Basisparameter

6.2. Retrospektive Datenanalyse

Die retrospektive Generierung der SLE-Population erfolgte mittels ICD-10-Codes (Haupt- und Nebendiagnose: M32.0, Arzneimittelinduzierter SLE; M32.1, Arzneimittelinduzierter SLE mit Beteiligung von Organen und Organsystemen; M32.8, Sonstige Formen SLE; M32.9, SLE, nicht näher bezeichnet).

Bei allen Patienten wurden retrospektiv Daten zu Geschlecht, Alter bei Aufnahme, Fallzahlen und Verlauf der Krankheit in Jahren, so wie sie im Klinikum Bogenhausen behandelt wurde, ermittelt. Ausgewertet wurden alle verfügbaren Patientenunterlagen (Arztbriefe, Konsile, Untersuchungsbefunde, Laborergebnisse).

Außerdem wurden bei allen Patienten sowohl die Erstaufnahme, wie auch alle folgenden Behandlungen ausgewertet. Eine Hepatopathie wurde anhand erhobener Befunde aus Krankenakten, Laborergebnissen und Arztbriefen (834 Dokumente bei n = 671 Aufenthalten) recherchiert. Diese wurden lückenlos elektronisch archiviert (SAP für Healthcare, Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung). Des Weiteren wurden relevante Parameter wie Medikation, Hepatitisserologie und Befund einer Abdomen-Sonografie untersucht.

6.3. Hepatopathie in Form einer Leberwerterhöhung

Eine Hepatopathie wurde, wie in früheren Studien (beispielsweise Takahashi et al., 2013) als eine Erhöhung der Leberwerte beziehungsweise abnorme Syntheseparameter definiert. Als Serumlaborparameter zur Analyse einer Hepatopathie dienten die Transaminasen (Alanin-Aminotransferase/ALAT, Aspartat-Aminotransferase/ASAT) und die Cholestaseparameter (Gammaglutamyltransferase/ γ -GT/GGT, Bilirubin, Alkalische Phosphatase/ALP). Diese wurden bei einer einmaligen Erhöhung über den Normwert als auffällig bewertet. Die Normwerte der städtischen Kliniken München sind in folgender Tabelle 4 veranschaulicht.

Laborparameter	Normbereich
1. Gesamtes Bilirubin	0,2-1,2 mg/dl
2. ASAT (GOT)	< 35 U/l
3. ALAT (GPT)	< 45 U/l
4. GGT	12-64 U/l
5. AP	< 130 U/l

Tabelle 4: Normwerte der städtischen Kliniken München

6.4. Bereinigte Population

Zusätzlich wurden die vorliegenden Unterlagen (Arztbriefe, Dokumente im SAP, Anamnesebögen, Konsile) in Bezug auf differentialdiagnostische Ursachen für eine Hepatopathie analysiert (Alkoholanamnese, Einnahme von Medikamenten, chronische Lebererkrankung). Daten der Patienten, bei denen sich anamnestisch ein Verdacht auf bedenklichen Alkoholkonsum (bei Frauen > 12 Gramm/Tag, bei Männern > 24 Gramm/Tag) ergab, wurden von Beginn an von den Berechnungen ausgeschlossen. Ein bedenklicher Alkoholkonsum wurde über die Angaben in der Anamnese definiert. Im seltenen Fall, dass hierzu keine Angabe gemacht wurde, wurde von einem unbedenklichen Alkoholkonsum ausgegangen. Letztlich ließ sich bei nur zwei von initial 174 Patienten ein bedenklicher Alkoholkonsum identifizieren.

Die Korrelationsanalysen mit Krankheitsaktivität, Medikation, Alter, Geschlecht, Unterpunkte des ECLAM-Scores/Organbeteiligung wurden mit einer „bereinigten Population“ (n = 106) durchgeführt. Diese Population ergab sich wie folgt: Bei 2 Patienten konnte eine Leberzirrhose kryptogener Genese, bei einem Patienten eine AIH und bei wiederum einem Patienten eine PBC festgestellt werden. Bei 6 Patienten lag eine positive Hepatitisserologie (davon chronische Hepatitis C bei einem Patienten; chronische Hepatitis B in 3, akute Hepatitis A in 2 Fällen). Die Daten dieser 10 Patienten wurden ausgeschlossen. Des Weiteren wurden die Daten der Patienten, bei denen keine Hepatitis-Serologie aber auffällige Leberwerte vorlagen, exkludiert (56 von 109 Patienten mit Hepatopathie). So konnte bei allen Patienten mit pathologischen Leberwerten ausgeschlossen werden, dass die Abweichung von der Norm aufgrund einer Hepatitis zustande gekommen war. In der Stichprobe nach Exklusion der oben genannten Patientendaten waren insgesamt n = 106 Patienten, davon n = 43 mit auffälligen Leberwerten und n = 63 mit unauffälligen Leberwerten.

Die folgende Abbildung 2 erklärt den Prozess, wie die „bereinigte Population“ zu Stande gekommen ist.

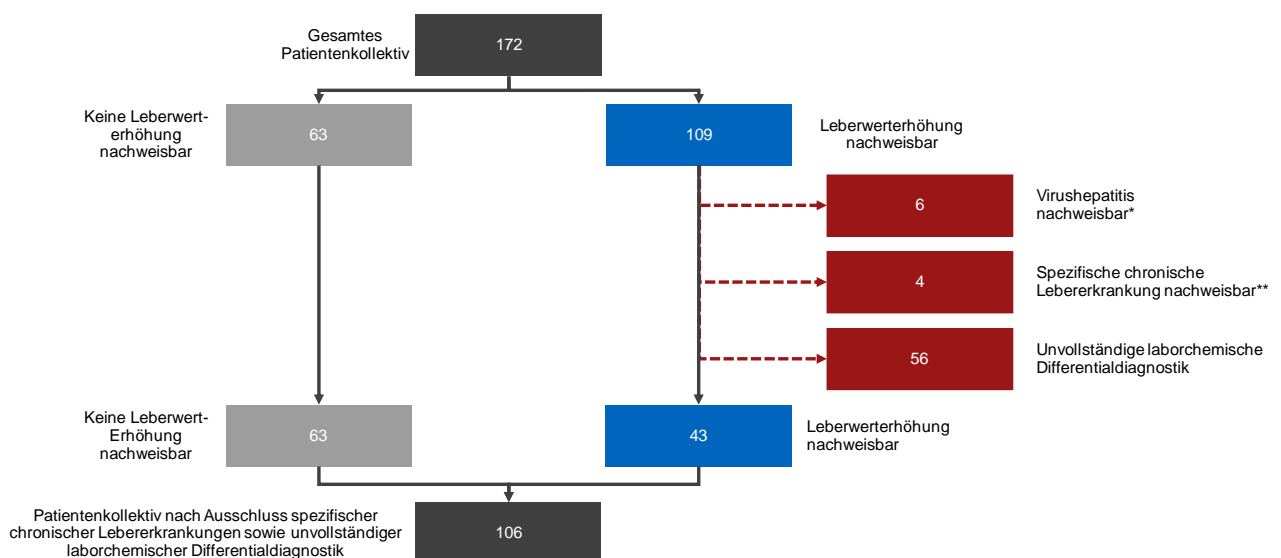


Abbildung 2: Patientenkollektiv nach Ausschluss spezifischer chronischer Lebererkrankungen und unvollständiger laborchemischer Differentialdiagnostik

*chronische Hepatitis C bei einem Patienten; chronische Hepatitis B in 3, akute Hepatitis A in 2 Fällen

** Autoimmunhepatitis und PBC bei je einem Patienten, Leberzirrhose kryptogener Genese bei zwei Patienten

*** unvollständige laborchemische Differentialdiagnostik (zum Ausschluss einer infektiösen, autoimmunen oder metabolischen Lebererkrankung)

Die folgende Tabelle 5 gibt einen Überblick über die möglichen differentialdiagnostischen Ursachen bei Anstieg der einzelnen Leberlaborparametergruppen.

Transaminasenanstieg	Cholestaseparameteranstieg	Gamma-GT-Anstieg
Virale Hepatitiden	Primäre biliäre Cholangitis	Raumforderungen
Autoimmunerkrankungen	Primär sklerosierende Cholangitis	Steatosis Hepatis
Primäre Hämochromatose	Sekundär sklerosierende Cholangitis	Alkoholische Fettleber
Morbus Wilson		Fettleberhepatitis
Arzneimittelschäden	Störungen der Transporter der kanalikulären Membran	
Metabolische Störungen	Schmerzhafter Ikterus	
Alpha-1-Antitrypsinmangel	Schmerzloser Ikterus	
Autoimmunhepatitis		

Tabelle 5: Differentialdiagnosen bei pathologischem Leberlabor (Holstege, 2016)

6.5. Der ECLAM-Score zur Diagnostik der Krankheitsaktivität

Aktivitätsindizes sind in der Behandlung des SLE zur Detektion und Verlaufskontrolle der Krankheitsaktivität wichtig, um die Therapieziele rechtzeitig gezielt anzupassen und gegebenenfalls die Medikation zu erweitern. Insgesamt werden in der Literatur 6 verschiedene Aktivitätsindizes beschrieben (BILAG, ECLAM, SLAM, SLEDAI, LAI, und SLAQ), welche in klinischen Studien oder für Beobachtungsstudien nach unterschiedlichen Aspekten validiert wurden.

Der in dieser Studie angewandte ECLAM Score ist ein effektives Instrument, um den Grad der Aktivität des SLE zu klassifizieren und die Schwere der Krankheit zu beschreiben (Vitali et al., 1992). Der ECLAM Score kann zur retrospektiven Datenanalyse sinnvoll eingesetzt werden (Mosca et al., 2000). Daher wurde er im Zuge dieser Studie als Instrument zur Messung der Aktivität des Lupus als Score genutzt und bei jedem Patienten ermittelt. Falls bei den Patienten ein Leberwertanstieg zu verzeichnen war, wurde der ECLAM-Score zu eben diesem Zeitpunkt bestimmt. Falls für einen Unterpunkt keine Daten verfügbar waren, wurden jeweils 0 Punkte vergeben. Die Tabelle 6 zeigt die Unterpunkte des ECLAM Scores und ihre Wertigkeit.

Manifestation		Punkte
1	Allgemeinsymptome	0,5
	Fieber Müdigkeit	
2	Gelenkbeschwerden	1
	Arthritis Neue Arthralgien	
3	Haut-Schleimhaut-Beteiligung	0,5 +1 wenn neu oder verschlechtert
	Schmetterlingserythem	
	Generalisiertes Erythem	
	Diskoides Erythem	
	Vaskulitis der Haut Orale Ulzera	
4	Myositis	2
5	Perikarditis	1
6	Intestinale Beteiligung	2
	Vaskulitis Sterile Peritonitis	
7	Pulmonale Beteiligung	1
	Pleuritis	
	Pneumonitis Zunehmende Dyspnoe	
8	ZNS-Beteiligung	2
	Kopfschmerzen, Migräne	
	Krampfanfälle	
	Schlaganfall	
	Hirnorganisches Psychosyndrom Psychose	
9	Nierenbeteiligung	0,5 + 2 wenn neu oder verschlechtert
	Proteinurie (>500 mg/d)	
	Pathologisches Sediment	
	Hämaturie Funktionseinschränkung	
10	Hämatologische Beteiligung	1
	Nicht-hämolytische Anämie	
	Hämolytische Anämie	
	Leuko- oder Lymphopenie Thrombopenie	
11	BSG (Erhöhung)	1
12	Komplementerniedrigung	1
	C3 CH50	

Tabelle 6: Zusammensetzung des ECLAM Scores (Kuipers, Zeidler, & Köhler, 2006)

6.6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte unter Verwendung des PASW Statistik-Programms (Versionen 19.0, 20.0, 21.0 und 23.0; IBM Corporation, New York, USA). Im Bereich der deskriptiven Statistik wurden zur Beschreibung von kategorialen Merkmalen absolute und relative Häufigkeiten errechnet. Bei ordinal- oder intervallskalierten Merkmalen wurden Mittelwerte \pm Standardabweichungen errechnet. Wenn es statistisch sinnvoll war, wurden auch Median, Minimum und Maximum ermittelt.

Zum Vergleich von zwei Stichproben wurden nach Prüfung auf Normalverteilung des zu analysierenden Merkmals T-Tests berechnet. Bei binären Merkmalen wurden Kreuztabellen erstellt und χ^2 -Test berechnet, bei geringer Fallzahl wurde dann hier der Wert nach dem exakten Test von Fisher untersucht. Ansonsten galt der Wert des χ^2 -Quadrat nach Pearson als aussagekräftig. Des Weiteren wurden nicht parametrische Test und Korrelationsanalysen durchgeführt. Für alle statistischen Berechnungen wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ gewählt. Auf eine Alpha-Fehler-Korrektur bei multipltem Testing konnte aufgrund des explorativen Designs, der geringen Hypothesenzahl und nach Rücksprache mit dem Institut für medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der TU München verzichtet werden.

7 Ergebnisse

7.1. Basisparameter

Unter Punkt 6.1 Patientenkollektiv wurden bereits die Eckdaten tabellarisch zusammengefasst. Die Tabelle 3 wird hier aus praktischen Gründen nochmals gezeigt.

Gesamtzahl n = 172		Absolut	Prozentual
Geschlecht	weiblich	154	89,5%
	männlich	18	10,5%
Keine Leberschädigung		63	36,6%
Leberschädigung		109	63,4%
<i>Transaminasenanstieg</i>		28	16,3%
<i>Cholestaseparameteranstieg</i>		25	14,5%
<i>Beide erhöht</i>		56	32,6%

Gesamtzahl n = 172	Mittelwert	SD	Varianz	Minimum	Maximum
Alter	43,9	14,6	214,3	18,0	86,0
Häufigkeit der Vorstellung	3,9	4,7	22,5	1,0	36,0
Behandlungsdauer in Jahren	3,0	2,3	5,2	1,0	6,0
ECLAM-Score	3,6	1,9	3,5	0,0	9,5
Anzahl der immunsuppressiven Medikamente	1,9	1,2	1,4	0,0	6,0

Tabelle 3: Basisparameter

Die Patienten stellten sich über den Zeitraum der Beobachtung im Mittel 3,85 Mal im Klinikum Bogenhausen vor ($M = 3,85$, $SD = 4,74$). Hier fällt auf, dass eine große Standardabweichung besteht. So war die Mindestzahl an Fällen ein Fall pro Patient und die Höchstzahl 36 Fälle pro Patient. Zusätzlich wurde analysiert, in welchem Zeitraum die Patienten im Klinikum Bogenhausen behandelt wurden. Es ergab sich im Mittel pro Patient eine Behandlungsdauer von circa 3 Jahren ($M = 2,97$, $SD = 2,27$). Die kürzeste Behandlungsdauer war 1 Jahr im Gegensatz zur längsten Behandlungsperiode von 6 Jahren.

Für jeden Patienten wurde der ECLAM-Score zum Zeitpunkt einer nachweisbaren Hepatopathie ermittelt. Es ergab sich ein Mittelwert von $M = 3,74$ Punkten ($SD = 1,77$, $Minimum = 0$, $Maximum = 9,5$).

Zusätzlich zeigten die Daten, dass die Patienten im Schnitt 1,9 ($M = 1,9$, $SD = 1,2$; $Minimum = 0$, $Maximum = 6$) immunsuppressive Medikamente als Dauermedikation einnahmen.

7.2. Hepatopathie bei SLE

Eine Hepatopathie ließ sich bei 109 (63,4%) der 172 Patienten zu mindestens einem Vorstellungszeitpunkt nachweisen. Wären die Daten der zwei Patienten mit gefährlichem Alkoholkonsum inkludiert worden, hätte sich eine Prävalenz von 63,8% ergeben (111 von initial 174 Patienten). Insgesamt waren bei nur 63 (36,6%) Patienten die Leberwerte im Beobachtungszeitraum normwertig. Auffällige Leberwerte setzten sich zusammen aus einem isolierten Anstieg der Transaminasen bei 28 Patienten (16,3%), einem isolierten Anstieg der Cholestaseparameter bei 25 Patienten (14,5%) und einer kombinierten Erhöhung bei 56 Patienten (32,6%).

Insgesamt wurden 78 Patienten mindestens zweimalig ambulant oder stationär aufgenommen. In dieser Patientengruppe waren die Transaminasen zu mindestens zwei Zeitpunkten bei 53 Patienten (68%) pathologisch erhöht. Die Cholestaseparameter waren zu mindestens zwei Zeitpunkten bei 50 Patienten (64,1%) pathologisch erhöht.

Bei einem Teil der Patienten konnte auf Basis aller verfügbaren Patientenunterlagen eine eindeutige Ursache für die erhöhten Leberwerte gefunden werden. Bei 6 Patienten (3,5%) wurde eine Virushepatitis (chronische Hepatitis C bei einem Patienten, chronische Hepatitis B in 3, akute Hepatitis A in 2 Fällen), bei je einem Patienten (je 0,6%) eine Autoimmunhepatitis oder PBC und bei 2 Patienten (1,2%) eine Leberzirrhose kryptogener Genese diagnostiziert. Die folgende Abbildung 3 fasst diese Ergebnisse zusammen.

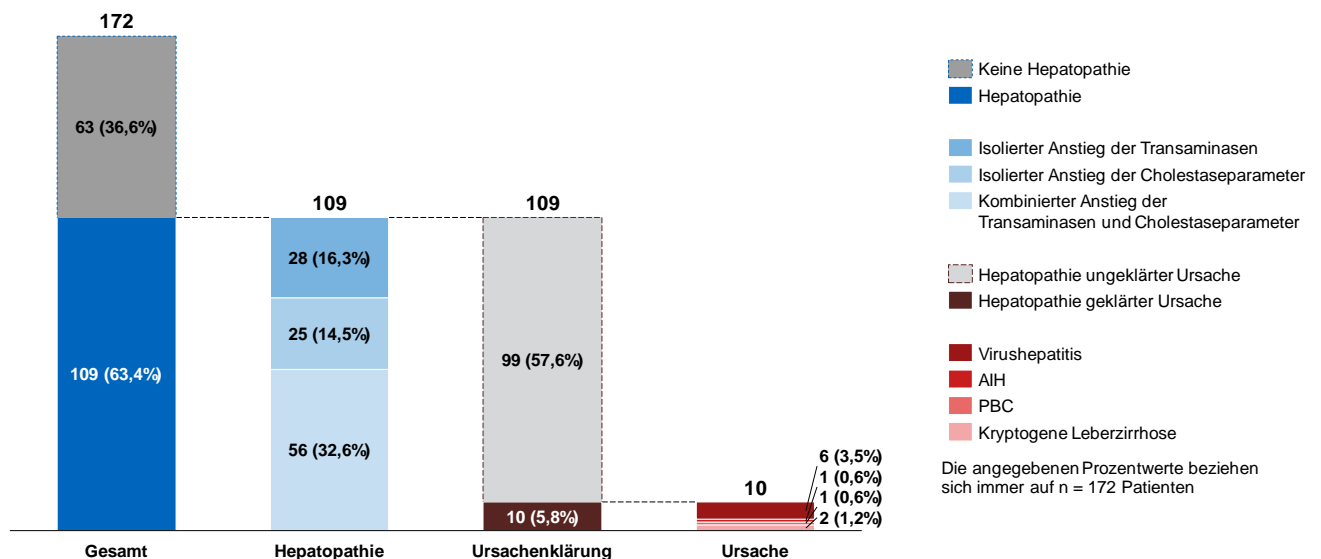


Abbildung 3: Häufigkeit pathologischer Leberenzymprofile und ätiologischer Ursachen

Insgesamt wurde bei 103 aller Patienten (59,9%) eine Abdomensonografie durchgeführt. In der Stichprobe mit erhöhten Leberwerten wurden 99 Patienten (57,6%) sonografiert, bei 10 Patienten (5,8%) war dagegen keine Sonografie durchgeführt worden. In der Gruppe der Patienten mit unauffälligen Leberwerten war bei 4 Patienten (2,3%) eine Abdomensonografie durchgeführt worden, bei den

restlichen 59 Patienten (34,3%) war darauf verzichtet worden. Bei den Patienten mit erhöhten Leberwerten lag bei insgesamt 31 Patienten (18,0%) ein pathologischer Befund vor. Davon bei 26 Patienten (15,1%) eine Steatosis hepatis, bei 3 Patienten (1,7%) ein diffuser Leberschaden und bei 2 Patienten (1,2%) eine Leberzirrhose. Bei den restlichen 68 Patienten (39,5%) blieb die Ultraschalluntersuchung trotz erhöhter Leberwerte unauffällig. Die Abbildung 4 stellt die Befunde der Abdomensonografie dar.

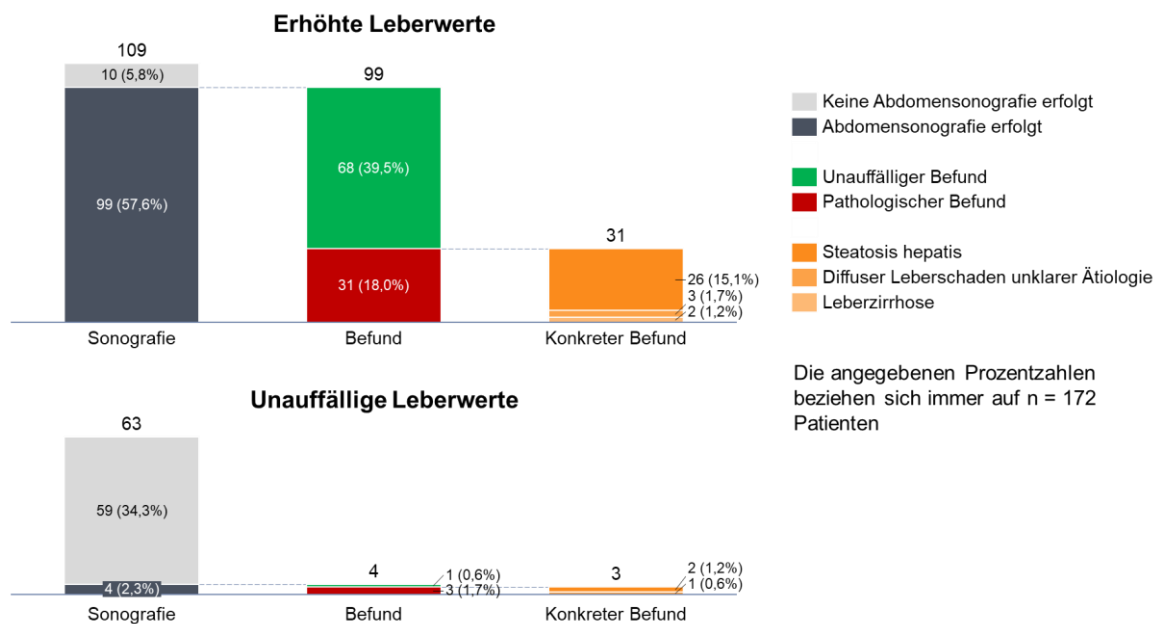


Abbildung 4: Hepatopathie bei SLE, Sonografiebefunde

7.3. Evaluation Hepatopathie-assoziiierter Faktoren bei SLE

7.3.1. Geschlecht

Bei insgesamt 15 (83,3%) der 18 Männer lag eine Hepatopathie vor. Im Gegensatz dazu war bei den Frauen der Anteil nur bei 95 (61,7%) von 154. Trotz des zunächst größer scheinenden Anteils an Hepatopathie beim männlichen Geschlecht, ließ sich auch in der bereinigten Population statistisch kein Effekt des Geschlechts auf die Variable Hepatopathie nachweisen ($p > 0,098$; exakter Test nach Fisher). Es zeigte sich aber dennoch eine Tendenz in diese Richtung, da $p < 0,10$ war.

7.3.2. Alter

Ob das Alter einen Zusammenhang mit der Hepatopathie hat, wurde mit Hilfe eines T-Tests untersucht. Hier unterschieden sich die beiden Stichproben „keine Hepatopathie“ ($M = 43,65$, $SD = 16,28$) und „Hepatopathie“ ($M = 42,20$, $SD = 12,46$) nicht signifikant ($p > 0,62$).

7.3.3. Behandlungsdauer und Häufigkeit der Vorstellung

Da die beiden Variablen „Häufigkeit der Vorstellung“ und „Behandlungsdauer in Jahren“ nicht normalverteilt waren, beziehungsweise deren Verteilung statistisch

schief war, wurde für die folgenden Berechnungen der Mann-Whitney-U-Test genutzt. Eine genauere Analyse der Hepatopathie im Hinblick auf die Variablen „Häufigkeit der Vorstellung“ und „Behandlungsdauer in Jahren“ konnte Folgendes zeigen: Die Verteilung der „Behandlungsdauer in Jahren“ und der „Häufigkeit der Vorstellung“ ist über die Kategorien „Hepatopathie Ja/Nein“ nicht gleichverteilt ($p < 0,001$ in beiden Fällen des nichtparametrischen Tests).

Zusammengefasst bedeutet dies, dass bei einer längeren Behandlungsdauer und bei einer größeren Häufigkeit der Vorstellung die Tendenz zu einer Hepatopathie deutlich größer ist. Dies veranschaulichen die beiden Abbildungen (Abbildung 5 und Abbildung 6). Die Abbildungen vergleichen jeweils die Gruppe mit auffälligen Leberwerten mit der Gruppe, die normwertige Laborparameter aufwies.

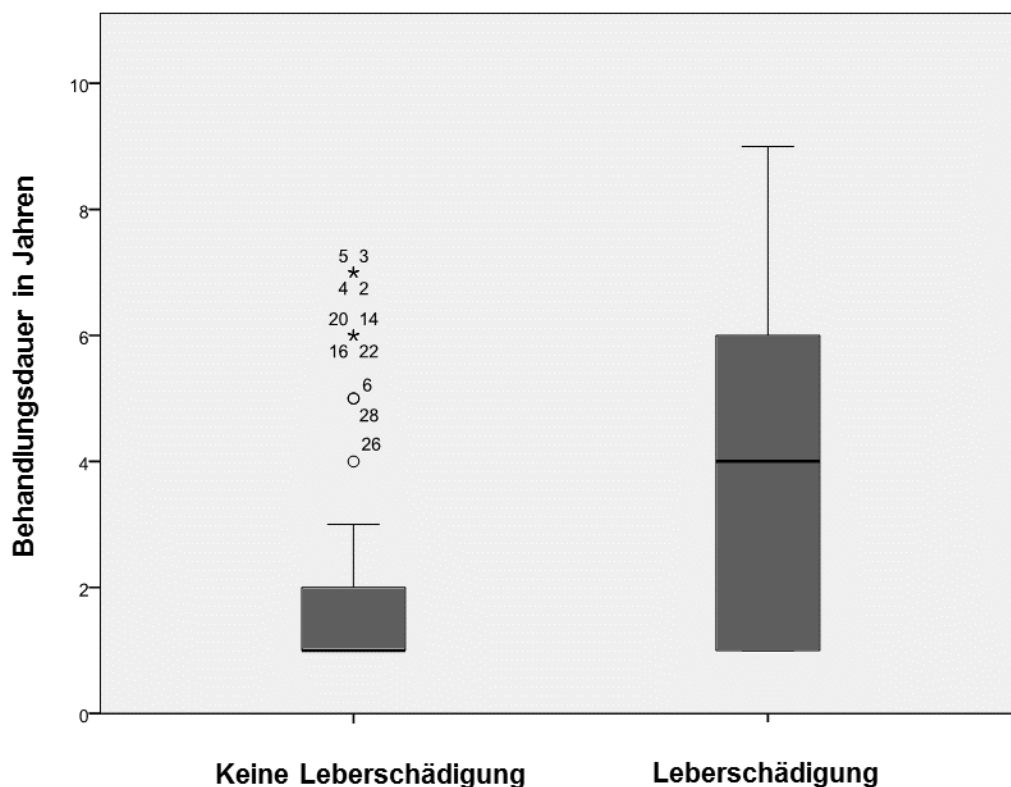


Abbildung 5: Behandlungsdauer in Jahren und Nachweis einer Hepatopathie (auf Basis von pathologischen Leberenzymprofilen); Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,001$. Die Zahlen oberhalb des linksseitigen Boxplots, markieren Ausreißerwerte und sind mit Fallnummer markiert.

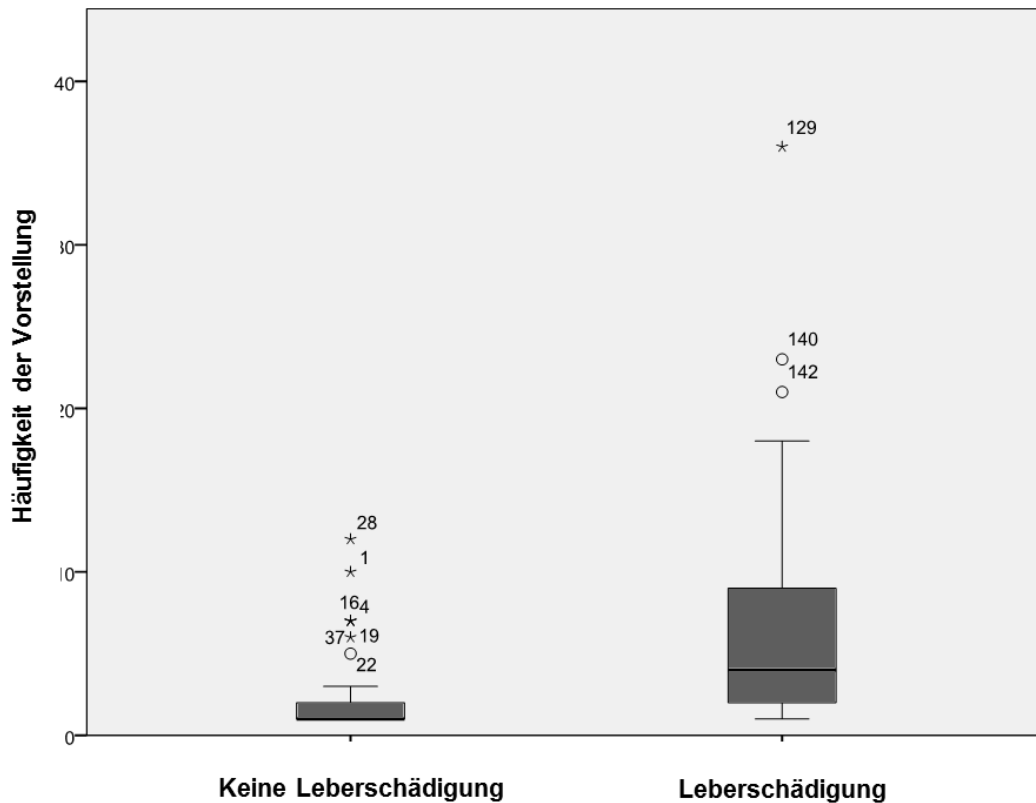


Abbildung 6: Häufigkeit der Vorstellungen und Nachweis einer Hepatopathie (auf Basis von pathologischen Leberenzymprofilen) Mann-Whitney-U Test, $p < 0,001$. Die Zahlen oberhalb des linksseitigen Boxplots, markieren Ausreißerwerte und sind mit Fallnummer markiert.

7.3.4. Sonografiebefund

Zwischen der Variable Hepatopathie und pathologischer Befund der Abdomensonografie ließ sich kein signifikanter Zusammenhang berechnen ($r = 0,44$, $p > 0,08$). Das heißt, auffällige Leberwerten korrelierten nicht signifikant mit einer auffälligen Sonografie. Allerdings zeigt sich auch hier eine Tendenz. Eine Korrelation von $r = 0,44$ beschreibt statistisch einen mittleren bis starken Effekt. Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,10$ (anstatt des gewählten $\alpha = 0,05$) wäre der Zusammenhang als signifikant zu werten gewesen.

7.3.5. Immunsuppressive Medikation

Die immunsuppressive Therapie der Patienten war sehr variabel. Folgende Immunsuppressiva wurden als Monotherapie und in Kombination angewendet: Steroide, Cyclophosphamid, Chloroquin, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Methotrexat, Rituximab, Infliximab, Belimumab, Intravenöse Immunglobuline und Ciclosporin. Das häufigste Medikationsschema war eine Steroidmonotherapie ($28/172 = 16,3\%$) und eine Kombination aus Steroiden und Chloroquin ($28/172 = 16,3\%$). Häufig wurde auch zusätzlich zu Steroiden und Chloroquin ein drittes Medikament verschrieben: Mycophenolatmofetil ($12/172 = 7,0\%$) und Azathioprin ($15/172 = 8,7\%$). Andere Kombinationen wurden nur selten gegeben.

Im Mittel wurden 1,9 immunsuppressive Medikamente eingesetzt. Die maximale Anzahl waren 6 Medikamente. Je mehr Medikamente gleichzeitig gegeben wurden, desto wahrscheinlicher war eine Hepatopathie (χ^2 -Test, $p < 0,018$). Zusätzlich wurden für die einzelnen Medikamentengruppen Chi-Quadrat-Tests berechnet, um zu filtern, welche Medikamente besonders mit erhöhten Leberwerten in Verbindung standen. Hierbei konnte lediglich für die Immunglobuline ein signifikanter Effekt durch den exakten Test nach Fisher nachgewiesen werden ($p < 0,014$).

Die Anzahl der eingenommenen Medikamente war signifikant mit der Krankheitsaktivität des SLE (auf der Basis des ECLAM-Scores) assoziiert (Korrelation nach Pearson; $r = 0,46$, $p < 0,001$). Je mehr Medikamente eingenommen wurden, desto höher war auch der durchschnittliche Wert des ECLAM-Scores. Die folgende Abbildung 7 zeigt den Zusammenhang auf.

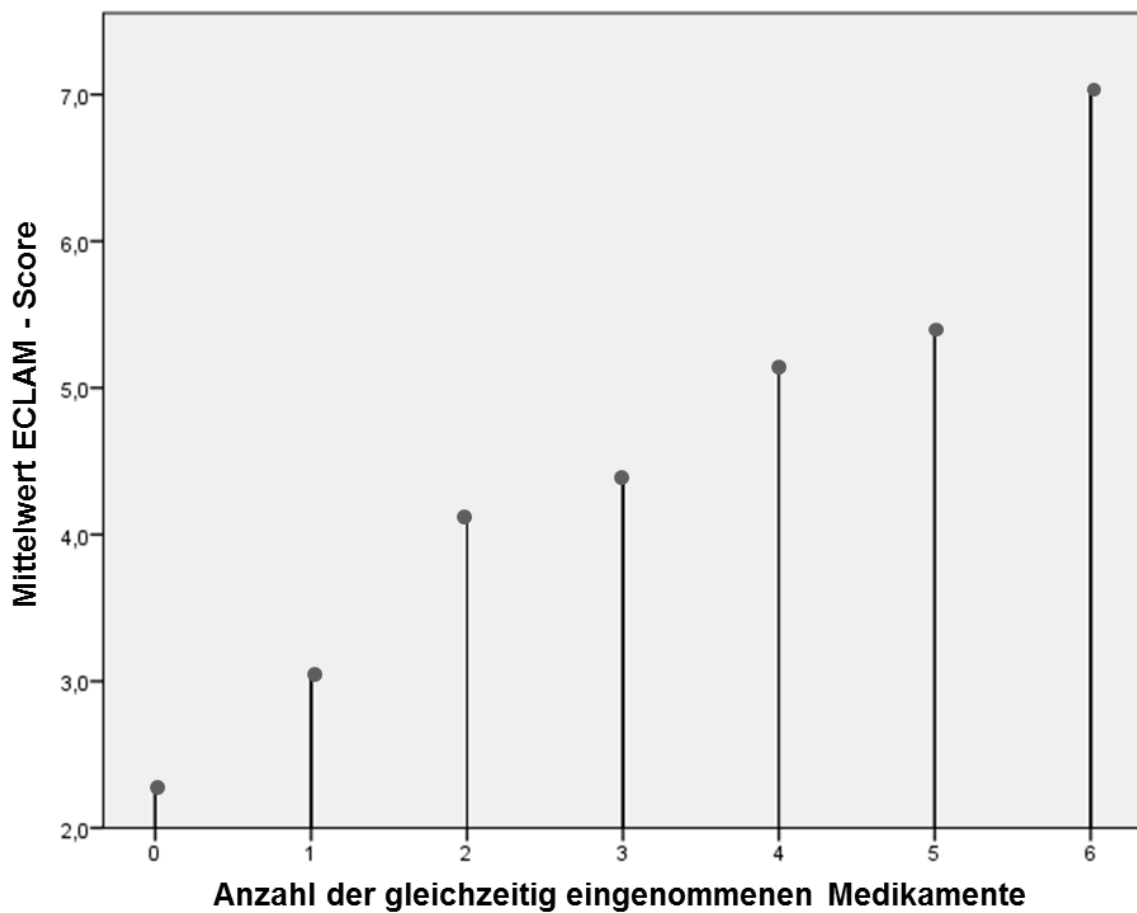


Abbildung 7: Assoziation der Krankheitsaktivität des SLE (auf der Basis des ECLAM-Scores) mit der Anzahl eingesetzter immunsuppressiver Medikamente

7.3.6. Krankheitsaktivität in Form des ECLAM-Scores

Ein Hauptaspekt dieser Studie war die Fragestellung, ob eine erhöhte Aktivität des SLE mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Hepatopathie einhergeht. Nach Berechnung des ECLAM-Scores für jeden einzelnen Patienten ließ sich für den ECLAM-Score ein Mittelwert von $M = 3,74$ Punkten ermitteln ($SD = 1,77$, Minimum = 0, Maximum = 9,5).

Die ECLAM-Werte der Patienten mit und ohne Leberwerterhöhung wurden errechnet und miteinander verglichen. Dabei zeigten sich bei Patienten mit Leberwerterhöhung ein mittlerer ECLAM-Wert von $M = 4,30$ ($SD = 1,60$) Punkten und bei Patienten ohne Leberwerterhöhung ein Wert von im Mittel nur $M = 3,11$ ($SD = 1,94$). Dies entspricht einem signifikanten Unterschied (T-Test, $p < 0,001$).

7.4. Assoziation zwischen Hepatopathie, BSG und Komplementsystem

Zusätzlich wurde analysiert, inwieweit die einzelnen Unterpunkte des ECLAM-Scores mit der Hepatopathie zusammenhängen. Dazu wurden Kreuztabellen erstellt und für jeden Scoreunterpunkt ein χ^2 -Test berechnet. Hierbei ergaben sich für die beiden Unterpunkte BSG-Erhöhung ($p < 0,001$) und Komplementerniedrigung ($p < 0,03$) signifikante Ergebnisse. Die weiteren Unterpunkte des Scores zeigten keine signifikante Auswirkung.

8 Diskussion

Autoimmune Prozesse bei SLE können sich grundsätzlich in jedem Organgewebe manifestieren. Hieraus resultiert eine heterogene Organbeteiligung, die wiederum eine vielfältige Klinik bedingt. Eine Schädigung der Leber im Rahmen des SLE ist beschrieben, gilt aber als selten. Aus diesem Grund wird die Rolle der Leber auch bisher nicht in den validierten Scores zu Diagnosestellung (beispielsweise ACR, SLICC) und zur Ermittlung der Krankheitsaktivität (beispielsweise ECLAM, SLEDAI etc.) bedacht (Liu et al., 2016). Interessanterweise wurden in publizierten Studien auffällige Leberwerte bei SLE Patienten mit divergierenden Prävalenzangaben beschrieben (siehe Tabelle 2).

8.1. Häufigkeit erhöhter Leberwerte und pathologischer Sonografiebefunde bei Patienten mit SLE

Der Großteil der Studien zu diesem Thema wurde an nicht-europäischen Patientenserien publiziert. Die Prävalenz einer Hepatopathie bei SLE Patienten in unserer Untersuchung lag bei 63,4% und deckt sich mit den Angaben früherer Studien (zum Beispiel Takahashi et al., 2013). Die Zahlenangaben zur Prävalenz variierten von Studie zu Studie: Die Angaben reichen von 10 bis 80% (Vaiphei et al., 2011; Zheng et al., 2013). Der Anteil von 63,4% in unseren Daten unterstützt die Hypothese, dass eine Hepatopathie, auf Basis erhöhter Leberwerte, bei einem Großteil der SLE-Patienten vorkommt. Dabei traten in unserem Kollektiv eine Transaminasenerhöhung bei 16,3%, ein Anstieg der Cholestaseparameter bei 14,5% und eine kombinierte Erhöhung bei 32,6% auf. Addiert waren dies auffällige Transaminasen bei 48,9% und auffällige Cholestaseparameter bei 47,1%. In einer amerikanischen Studie, die zwischen 1999 und 2002 an 6823 Studienteilnehmern durchgeführt wurde, konnten erhöhte Transaminasen (ALAT und ASAT) bei 8,9% der Normalbevölkerung nachgewiesen werden (Ioannou, Boyko, & Lee, 2006). Nach Ausschluss von Patienten mit Hepatitis C und exzessivem Alkoholkonsum betrug die Prävalenz erhöhter Transaminasen 7,3%. Diese Werte zeigen zumindest bezüglich der Transaminasen eine erhöhte Prävalenz in der vorliegenden Stichprobe von SLE-Patienten im Vergleich zu einer breiten Grundgesamtheit. Ein weiterer Vergleich mit einer Kohorte an Blutspendern zeigt ähnliche Ergebnisse: Hier lag die Prävalenz erhöhter Leberenzyme bei 17,6% (ALAT 14,5%, ASAT 4,6%, GGT 4,7%) von insgesamt 3063 Studienteilnehmern (Papatheodoridis et al., 2007). Hier lässt sich zwar kein direkter Vergleich ziehen, da in der vorliegenden Studie zusätzlich zu GGT auch Bilirubin und AP als Cholestaseparameter untersucht wurden und Papatheodoridis und Kollegen (2007) diesbezüglich keine Daten angeben. Dennoch unterstützt auch diese Publikation die These, dass in unserem Kollektiv eine erhöhte Prävalenz im Vergleich zu einem vermeintlich gesunden Kollektiv an Blutspendern vorliegt.

Im Verlauf bei einer zweiten Vorstellung (insgesamt n = 78 Patienten) zeigten sich immer noch bei etwa zwei Drittel auffällige Laborparameter (erhöhte Transaminasen

68% (n = 53) und erhöhte Cholestaseparameter 64,1% (n = 50)). Dies ist bemerkenswert, da die Hepatopathie, obwohl sie klinisch meist unauffällig verlief, laborchemisch dennoch weiterhin nachweisbar war. Jedoch sei kritisch angemerkt, dass eine gesteigerte Anzahl an Blutabnahmen auch die Anzahl der auffälligen Ergebnisse bedingen könnte.

Bei 59,9% aller Patienten wurde eine Abdomen-Sonografie durchgeführt. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer pathologischen Sonografie und erhöhten Leberwerten konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Eine Erklärung für dieses unerwartete Ergebnis könnte die Tatsache sein, dass in der Gruppe der Patienten mit unauffälligen Leberwerten lediglich bei 4 Patienten eine Sonografie durchgeführt wurde, davon aber 3 Patienten trotz normaler Leberwerte einen sonografisch auffälligen Befund aufwiesen. Letztlich hat die Sonografie einen klaren Stellenwert, sobald ein klinischer oder laborchemischer Verdacht auf eine Hepatopathie besteht. Eine Durchführung sollte in jedem Fall erfolgen, um Differentialdiagnosen auszuschließen, schwerwiegenden Verläufen vorzubeugen oder sie zumindest frühzeitig zu erkennen. Zusätzlich müssen strukturelle Leberschäden oder ein posthepatisches Geschehen ausgeschlossen werden.

Die genaue Ätiologie der Hepatopathie bei SLE ist auch in den bisher publizierten Studien nicht eindeutig. Insbesondere konnte nicht genau zwischen einer medikamentös-toxischen Ursache (Drug-induced Liver Injury) oder einer hepatischen Lupus-Manifestation unterschieden werden. Die folgende Abbildung 8 zeigt mögliche Ursachen für eine Hepatopathie bei SLE-Patienten, sowie sie in der Arbeit von Takahashi und Kollegen (2013) aufgezeigt wurden.

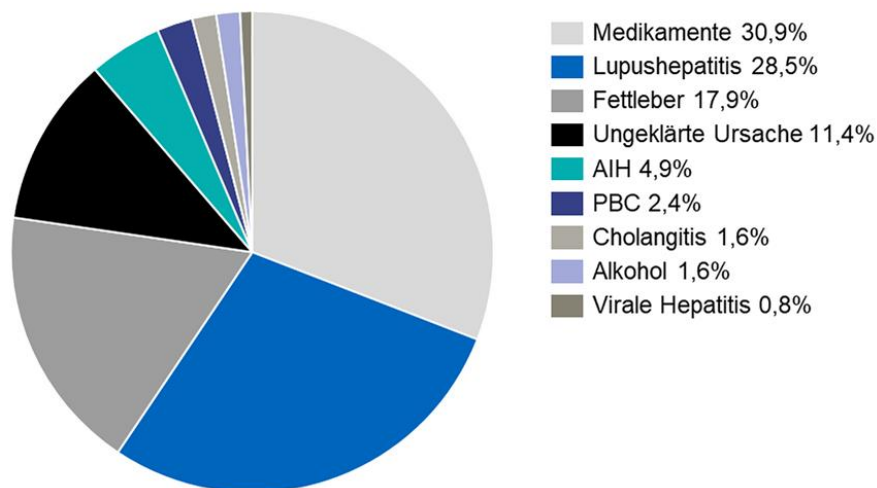


Abbildung 8: Ätiologie erhöhter Leberwerte bei SLE (Takahashi et al., 2013)

Anhand dieser Übersicht wurde unser Patientenkollektiv überprüft. Bei einem kleinen Teil der Patienten konnte eine Ursache für die erhöhten Leberwerte direkt ermittelt werden (siehe Abbildung 3: Häufigkeit pathologischer Leberenzymprofile und ätiologischer Ursachen). So gab es 6 Patienten (3,5%) mit begründetem Verdacht auf eine Virushepatitis (chronische Hepatitis C bei einem Patienten; chronische

Hepatitis B in 3, akute Hepatitis A in 2 Fällen), 1 Patient mit AIH (0,6%), 1 Patient mit PBC (0,6%) und 2 Patienten (1,2%) mit einer kryptogenen Leberzirrhose.

An dieser Stelle sei angemerkt, dass eine mögliche alkoholtoxische Genese der erhöhten Leberwerte in der vorliegenden Stichprobe eine hohe Dunkelziffer aufweisen könnte. Zwar wird im Klinikum Bogenhausen in den Aufnahmebögen der Alkoholkonsum genau eruiert (zwei Patienten wurden initial daher ausgeschlossen), ein Antworten nach sozialer Erwünschtheit lässt sich aufgrund des retrospektiven Designs jedoch kaum ausschließen. Letztlich ist es unwahrscheinlich, dass bei einer Stichprobe von zu Beginn insgesamt 174 Patienten nur 2 einen gefährlichen Alkoholkonsum vorweisen. Jedoch besteht das vorliegende Kollektiv hauptsächlich aus jüngeren Patientinnen, mit einer chronischen Erkrankung. Die meisten nehmen eine immunsuppressive Dauermedikation mit nicht zu verachtenden Nebenwirkungen ein. Unter diesem Aspekt scheint die niedrige Prävalenz eines gefährlichen Alkoholkonsums realistischer.

Insgesamt fiel bei der Analyse der vorliegenden Daten auf, dass trotz eines Anstiegs der Leberwerte und einer suspekten Abdomensonografie nur selten eine genaue weitere Abklärung erfolgte. Insbesondere wurde bei keinem der Patienten eine Leberbiopsie durchgeführt.

Ein sinnvolles differentialdiagnostisches Vorgehen wäre zunächst eine ausführliche Alkohol- und Drogenanamnese. Zusätzlich sollte genau auf die Medikamenteneinnahme eingegangen werden. Im nächsten Schritt sollte eine Bestimmung der Transaminasen und der Cholestaseparameter erfolgen. Außerdem ist eine Abdomensonografie sinnvoll und notwendig. Des Weiteren sollte eine serologische Abklärung erfolgen, um zwischen einer Autoimmunhepatopathie, einer viralen Hepatitis und auch einem metabolischen und nutritiv-toxischen Leberversagen zu differenzieren. Zusätzlich kann man die antiribosomalen P-Antikörper bestimmen, da diese bei einer Lupushepatitis im engeren Sinne erhöht sein können (Takahashi et al., 2013). Die antiribosomalen P-Antikörper können aber auch bei einer AIH ansteigen. Sollte eine AIH vorliegen, empfiehlt sich eine konsequente Überwachungs- und Therapiestrategie, da ein Leberversagen drohen könnte (Miyake et al., 2006). Zusätzlich wurden aber auch Fälle einer rapide voranschreitenden Lebernekrose bei SLE-Patienten dokumentiert (Avijgan, Meidani, Salesi, & Rezaei, 2011). Alles in allem sollte daher eine systematische Diagnostik bei pathologischen Leberwerten erfolgen. Letztlich kann die Diagnose Lupushepatitis nur nach Ausschluss der anderen Ursachen gestellt werden.

8.2. Evaluation Hepatopathie-assoziiierter Faktoren bei SLE

Für die weiteren Untersuchungen zur Assoziation erhöhter Leberwerte mit z.B. Krankheitsaktivität und Dauer der Grunderkrankung wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen eine spezifische Lebererkrankung diagnostiziert werden konnte oder deren laborchemische Hepatopathie-Diagnostik unvollständig war (Abbildung 2).

8.2.1. Basisparameter

Da in dieser Studie bei 83,3% der Männer eine Hepatopathie gefunden wurde, aber nur bei 61,7% der Frauen, stellt sich die Frage, ob das Geschlecht einen Risikofaktor für eine Hepatopathie bei SLE-Patienten darstellt. Die statistische Analyse an der bereinigten Stichprobe zeigte in diesem Fall keinen signifikanten Effekt ($p > 0,098$; exakter Test nach Fisher) des Geschlechts auf die Hepatopathie, aber es konnte trotzdem eine Tendenz in diese Richtung erkannt werden. Hätte man das Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ auf $\alpha = 0,10$ angehoben, so hätte sich doch ein signifikanter Effekt für die Variable Geschlecht ergeben. Takahashi et al. (2013) konnten einen signifikanten Effekt des männlichen Geschlechts bei einem $\alpha = 0,05$ ermitteln. Autoimmunerkrankungen neigen beim männlichen Geschlecht zu einer intensiveren Entzündungssituation (Fairweather, Frisancho-Kiss, & Rose, 2008) und es gibt generell Geschlechtereffekte in Bezug auf den klinischen Verlauf bei SLE (Font et al., 1992). Laut Font und Kollegen (1992) neigen männliche SLE-Patienten beispielsweise eher zu diskoiden Läsionen als weibliche SLE-Patienten, sind dafür jedoch weniger von Arthritis und einem Schmetterlingserythem betroffen. Daher wäre es zukünftig wichtig, sich dem Einfluss des Geschlechts auf die Hepatopathie noch intensiver zu widmen. Zum Beispiel könnte man an einer größeren Population prospektiv untersuchen, ob bei Männern mit SLE die Leber häufiger und/oder intensiver mitbetroffen ist und woran dies liegt. Zusätzlich wurde auch untersucht, inwiefern das durchschnittliche Alter der Patienten einen Einfluss auf die Hepatopathie bei SLE hat. In dieser Population konnte kein signifikanter Effekt des Patientenalters auf die Hepatopathie nachgewiesen werden (T-Test, $p > 0,62$).

8.2.2. Behandlungsdauer und Behandlungshäufigkeit

Des Weiteren konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer Hepatopathie mit der Dauer der Behandlung zunimmt ($p < 0,001$). Damit ist die Beobachtungsdauer, wie sie am Klinikum Bogenhausen erfolgte, gemeint. Je größer die Anzahl der Krankheitsjahre, beziehungsweise der Beobachtungsjahre, desto eher ergaben sich abnorme Leberwerte. Zusätzlich konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass sich eine intensivere, häufigere Behandlung negativ auf das hepatische System auswirkt ($p < 0,001$).

8.2.3. Erhöhte BSG und Komplementerniedrigung

Bei Analyse der Assoziation zwischen der Ausprägung der Unterpunkte des ECLAM-Scores und der Hepatopathie zeigten sich für zwei Kategorien signifikante Ergebnisse. Zum einen steht eine erhöhte BSG (χ^2 -Test, $p < 0,001$) und zum anderen steht eine Komplementerniedrigung (χ^2 -Test, $p < 0,03$) im Kontext mit einer Hepatopathie. Diese Zusammenhänge konnten erstmals gezeigt werden.

Für keinen der weiteren Unterpunkte des Scores ließ sich in unserer Population ein signifikanter Effekt nachweisen. Takahashi und Kollegen zeigten 2013 einen

Zusammenhang zwischen der neurologischen Beteiligung und der Hepatopathie. Dieser Effekt konnte hier nicht reproduziert werden. Dies kann eventuell durch die in dieser Studie geringe Häufigkeit (n = 21 von 172) der neurologischen Organmanifestation des SLE erklärt werden. Aus den vorliegenden Daten kann jedoch der Schluss gezogen werden, dass bei SLE Patienten mit einer BSG-Erhöhung und einer Komplementerniedrigung besonders auf eine Schädigung der Leber geachtet werden sollte. Denn bei diesen tritt eine hepatische Schädigung häufiger auf, als bei Patienten deren oben genannte Laborwerte im Normbereich liegen. Diese Tatsache kann im Management von SLE-Patienten mit Hepatopathie ein zielorientiertes und eventuell auch wirtschaftliches Vorgehen fördern.

8.2.4. Aktivität der Grunderkrankung SLE

Eine wesentliche Zielsetzung dieser Studie war die Frage nach einem potentiellen Zusammenhang zwischen der Aktivität des SLE und der Hepatopathie. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit erhöhten Leberwerten durchschnittlich auch einen signifikant höheren ECLAM-Score Wert aufwiesen (T-Test; $p < 0,001$). Diese Ergebnisse legen nahe, dass bei einer Hepatopathie auch eine aktivere Krankheitssituation vorliegt. Dies stimmt überein mit den Ergebnissen von Zheng et al. (2013), die in ihrer Untersuchung an einem großen Kollektiv (n = 504) von SLE Patienten den gleichen Zusammenhang nachweisen konnten. Miller und Kollegen kamen 1984 zum gleichen Ergebnis. In der Studie von Takahashi et al. (2013) konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht nachgewiesen werden. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass Takahashi und Kollegen 2013 nur untersuchten, ob eine Hepatopathie mit der Lupusaktivität bei SLE-Beginn zusammenhängt und nicht auch in späteren Krankheitssituationen.

Die Ergebnisse in unserer Studie sind hochsignifikant und legen daher einen eindeutigen Zusammenhang nahe. Man kann lediglich von einem Zusammenhang sprechen und nicht von Kausalität. Es ist unklar, ob die Hepatopathie zu einem aktiveren SLE führt oder, ob die erhöhte Krankheitsaktivität dann eine Hepatopathie bedingt.

Aufgrund der hier vorliegenden eindeutigen Befunde ergibt sich die Frage, ob eine Hepatopathie in die klinische Einschätzung der Krankheitsaktivität bei SLE mit einbezogen werden sollte. Nach der Interpretation unserer Ergebnisse in Übereinstimmung mit weiteren Forschungsergebnissen (Miller et al., 1984; Zheng et al., 2013) sollte dies definitiv in Erwägung gezogen werden. Zusätzlich muss eine aktive Krankheitssituation bei SLE immer besonders gut überwacht werden, da in diesen Phasen die Mortalität stark erhöht ist (Ippolito & Petri, 2008).

8.2.5. Medikation

Ein wichtiger Aspekt, der im Folgenden diskutiert werden soll, ist die Frage nach der Rolle der Medikation und ihren Auswirkungen auf die hepatische Funktionsfähigkeit. Takahashi et al. (2013) konnten in einer prospektiven Studie den Anstieg der

Laborparameter bei 30,9% der SLE Patienten durch die Hepatotoxizität der Medikamente erklären.

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der eingesetzten immunsuppressiven Medikamente und der Hepatopathie (χ^2 -Test, $p < 0,018$). Das heißt je mehr Medikamente ein Patient erhielt, desto wahrscheinlicher war ein Anstieg der Leberwerte bei ihm zu verzeichnen. Es erscheint logisch, dass jedes weitere Medikament, das zu oxidativem Stress führen kann (Bessone et al., 2014), auch einen leberschädigenden Effekt haben kann. Um einen möglichen Hauptverursacher der hepatotoxischen Wirkung zu untersuchen, wurden die einzelnen Medikamentengruppen bezüglich ihrer Auswirkung auf die Leber untersucht. Es konnte allerdings nur für die Gruppe der intravenösen Immunglobuline ein gesonderter Effekt nachgewiesen werden (exakter Test nach Fisher, $p < 0,014$). Die Validität dieses Effekts ist allerdings kritisch zu sehen, da nur zwei Patienten mit dieser Medikamentengruppe therapiert wurden. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der eingenommenen Medikamente mit der Krankheitsaktivität assoziiert war (Korrelation nach Pearson; $r = 0,46$, $p < 0,001$). Je aktiver der SLE war, desto eher erhielt der Patient eine Mehrfachkombination aus den einzelnen Medikamenten. Diese Mehrfachkombination ist allerdings zu prüfen, da eine größere Anzahl an kombinierten Medikamenten ja auch im Umkehrschluss eher zu einer Hepatopathie führen kann. Es sollte also individuell abgewogen werden, wie stark die Ausprägung der Hepatopathie ist, und ob eventuell ein gefährlicher Verlauf droht. Dann sollte entschieden werden, welche Medikamentenkombination sinnvoll ist. Generell ist es sinnvoll eine multiple Pharmakotherapie einzuschränken, da es vermehrt auch zu Wechselwirkungen kommen kann (Wehling, 2011). Die Tabelle 7 zeigt das hepatotoxischen Nebenwirkungsprofil einiger Medikamente, die bei der Therapie des SLE im vorliegenden Kollektiv genutzt wurden.

Präparat	Hepatische Nebenwirkung	Häufigkeit
Azathioprin	Cholestase	1-10%
	Transaminasenanstieg	0,1-1%
Belimumab	Nicht bekannt	-
Chloroquin	Leberfunktionsstörung	0,1-1%
	Transaminasenanstieg	0,1-1%
Ciclosporin	Abnormale Leberfunktion	1-10%
Corticosteroide	Nicht bekannt	-

Cyclophosphamid	Leberfunktionsstörung	1-10%
Methotrexat	Transaminasenanstieg	>10%
Mycophenolatmofetil	Abnormale Leberfunktionstests	1-10%

Tabelle 7: Hepatotoxizität der Therapeutika (ifap GmbH, Arzneimittel aktuell 2017)

8.3. Bedeutung, Verlauf und Therapie der Hepatopathie

Es stellt sich die Frage nach der klinischen Bedeutung der Hepatopathie bei SLE Patienten. Da die Hepatopathie klinisch meistens nur milde Symptome aufzeigt und auch völlig asymptomatisch verlaufen kann (Bessone et al., 2014), steht meist die Therapie der anderen betroffenen Organsysteme im Vordergrund. Kushimoto und Kollegen (1998) konnten belegen, dass sich die Leberwerte bei einem Rückgang der Aktivität des SLE auch meistens wieder normalisieren. In einer aktuelleren italienischen Studie wurde erstmals der klinische Verlauf der Hepatopathie bei SLE klassifiziert (Piga, Vacca, Porru, Cauli, & Mathieu, 2010). Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Hepatopathie in Remission gehen kann, therapierefraktär verlaufen kann, oder aber in Form eines neuen Schubs auftreten kann.

Die refraktären und schwerwiegenden Verläufe bedürfen einer effizienten Therapie, um fulminanten Verläufen vorzubeugen (Tagawa et al., 2016). Nach aktuellem Forschungsstand, scheint eine Hepatopathie bei SLE aber insgesamt nicht mit einer erhöhten Mortalität zusammenzuhängen (El-Shabrawi & Farrag, 2014). In der vorliegenden Studie ließ sich bemerkenswerterweise im Beobachtungszeitraum von 2009 - 2015 kein Todesfall dokumentieren. So kann man aus den vorliegenden Daten schließen, dass eine Hepatopathie bei SLE zwar häufig vorkommt aber eher milde verläuft. Nichtsdestotrotz ist dennoch eine genaue diagnostische Abklärung der Hepatopathie wichtig, um ursachengerecht therapieren zu können.

Können alle anderen Ursachen für den Anstieg der Leberwerte ausgeschlossen werden, steht die Diagnose Lupushepatitis im Raum. In Bezug auf den Therapieverlauf bei einer echten Lupushepatitis, konnte gezeigt werden, dass sich die Leberlaborparameter durch Kortikosteroidgabe meist wieder normalisieren (Gibson & Myers, 1981; Miller et al., 1984; Zheng et al., 2013). Auch Piga und Kollegen (2010) empfehlen aufgrund ihrer Ergebnisse eine milde bis intensive Steroidtherapie der Lupushepatitis. Sie meinen aber auch, dass eine Immunsuppression, beispielsweise mit Azathioprin, ebenfalls zielgerichtet genutzt werden kann, um Kortikosteroide einzusparen. Dieses Vorgehen eignet sich auch bei AIH-SLE-Overlap (Usta, Gurakan, Akzoren & Ozen, 2007). Allerdings sollten in Zukunft auch für die schwerwiegenden refraktären Verläufe Therapieschemata etabliert werden. Tagawa und Kollegen (2016) konnten in einer Fallstudie zeigen, dass sich Mycophenolatmofetil für diesen Zweck eignen könnte. Da deren Studie nur ein Fallbericht war, würde es für zukünftige Studien Sinn machen die

Therapieoptionen bei SLE Patienten mit Hepatopathie oder Lupushepatitis an einem großen Kollektiv zu untersuchen.

8.4. Limitationen und Ausblick

Eine Limitation der gegenwärtigen Studie stellt die retrospektive Datenanalyse dar. So gibt es nur eingeschränkt Möglichkeit zur Ursachenklärung der Hepatopathie. Es konnte zwar die Prävalenz der Hepatopathie bestimmt werden, allerdings war es nur zu einem geringen Anteil möglich, die Ursache der Hepatopathie zu sichern. Eine genaue Bestimmung des Anteils an Patienten mit einer reinen Lupushepatitis war nicht möglich.

Es wäre sinnvoll, zukünftig eine prospektive Studie zu diesem Themenkomplex durchzuführen, um die Prävalenz einer Lupushepatitis zu bestimmen. Dies ist ein sehr aufwändiger Prozess (Tagawa et al., 2016), denn die Studie müsste für einen sehr langen Zeitraum angesetzt werden und beschwerdefreie Patienten müssten sich zu Studienzwecken auch zu Kontrollen vorstellen. Dies ist vermutlich der Grund dafür, dass es zu diesem Thema bisher hauptsächlich retrospektive Arbeiten gibt.

Es soll betont werden, dass die Untersuchungen dieser Studie an den Daten eines großen Kollektivs von SLE Patienten durchgeführt wurden. Ein Großteil der Studien, die das Forschungsfeld „Hepatopathie bei SLE“ geprägt haben, sind Fallstudien gewesen und haben meist eine kleinere Anzahl an Patienten untersucht (Selmi et al., 2011). Daher stellt diese Arbeit zusammen mit wenigen anderen eine Ausnahme dar. Außerdem ist dies die erste deutsche Studie zu diesem Themenkomplex. Des Weiteren gibt es wenig aktuelle Forschungsergebnisse bezüglich einer Hepatopathie bei SLE-Patienten. Ein großer Teil der Arbeiten zu diesem Thema wurde in den 80er und 90er Jahren durchgeführt, dann wurde 20 Jahre wenig an diesem Thema geforscht. Somit hat diese Studie einen zusätzlichen Wert. Außerdem konnten Zusammenhänge zwischen erhöhter BSG, erniedrigtem Komplement und einer Hepatopathie bei SLE Patienten nachgewiesen werden.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Tatsache, dass eine Hepatopathie mit einer erhöhten Lupusaktivität signifikant zusammenhängt. Dies führt zu der Frage, ob die Hepatopathie eine Rolle bei der Beurteilung der Krankheitsaktivität spielen sollte. Da der SLE ein sehr heterogenes Bild abgeben kann und bei verschiedenen Patienten diverse Organsysteme betreffen kann, macht es Sinn die Aktivität auf mehreren Dimensionen zu überwachen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen nahe, künftig anhand eines prospektiven Designs zu evaluieren, ob eine Hepatopathie tatsächlich in die Aktivitätsindizes mitaufgenommen werden sollte.

9 Zusammenfassung der Arbeit

Der systemische Lupus Erythematoses (SLE) stellt eine klinisch sehr variable Autoimmunerkrankung dar, welche zahlreiche Organsysteme befallen kann. Daraus resultiert ein klinisch sehr heterogener Krankheitsverlauf. Während eine Beteiligung von Gelenken, Schleimhäuten, Haut und Niere sehr häufig nachweisbar ist, gilt eine Beteiligung des hepatischen Systems als seltener. Nichtsdestotrotz sind eine laborchemisch nachweisbare Erhöhung von Leber- und Cholestaseparametern im Management betroffener Patienten häufig. Diesbezüglich gibt es in der Literatur jedoch kontroverse Aussagen und schwankende Prävalenzangaben. Ebenso ist nach Analyse der aktuellen Studienlage nicht klar, ob eine Hepatopathie mit einer erhöhten Lupusaktivität zusammenhängt. Eine Zielsetzung dieser Dissertation war die Bestimmung der Prävalenz einer Hepatopathie im vorliegenden Kollektiv. Einen weiteren Hauptaspekt der Arbeit stellte die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Hepatopathie und der Krankheitsaktivität dar.

Diese Fragestellungen wurden mit Hilfe einer retrospektiven Evaluation an einer großen Datenbank von SLE-Patienten ($n = 172$) untersucht. Bisher gab es zu diesem Themenkomplex kaum Studien an einer großen Population und ebenfalls keine in Deutschland durchgeführte Studie. Die Patienten wurden im Zeitraum 2009 bis 2015 ambulant und stationär am Klinikum Bogenhausen betreut. Zusätzlich wurden mögliche Risikofaktoren für eine Hepatopathie wie beispielsweise Dauer und Schweregrad der Erkrankung, Geschlecht, Alter, Pharmakotherapie und Organbeteiligung des SLE aufgearbeitet.

Die Untersuchung der vorhandenen Daten ergab eine Abweichung der Leberwerte von der Norm in 63,4% der Fälle. Als Risikofaktoren für eine Hepatopathie konnten die Behandlungsdauer und die Häufigkeit der Behandlungen ermittelt werden ($p < 0,001$ in beiden Fällen). Das heißt je länger die Patienten in Behandlung waren und je häufiger sie sich vorstellten, desto eher bestand auch eine Hepatopathie. Zusätzlich stehen eine Erhöhung der BSG ($p < 0,001$) und eine Komplementerniedrigung ($p < 0,03$) im Zusammenhang mit den erhöhten Leberwerten. Zudem zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$) der ECLAM-Score Mittelwerte zwischen den beiden Gruppen „Hepatopathie“ ($M = 4,30$; $SD = 1,60$) und „keine Hepatopathie“ ($M = 3,11$; $SD = 1,94$).

Systematisch analysierte und publizierte Daten zur Häufigkeit von erhöhten Leberwerten bei SLE-Patienten in Deutschland liegen bisher nicht vor. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass eine Abweichung der Leberwerte von der Norm bei fast zwei Drittel der SLE Patienten vorkommt. Dies ist ein beträchtlicher Anteil und legt nahe, dass bei SLE Patienten vermehrt auf die Möglichkeit einer Hepatopathie geachtet werden muss.

In einigen Fällen konnte auch eine Ursache für die Hepatopathie mit ausreichender Sicherheit ermittelt werden: So gab es 6 Patienten (3,5%) mit begründetem Verdacht auf eine Virushepatitis, 1 Patient mit AIH (0,6%), 1 Patient mit PBC (0,6%) und 2 Patienten mit kryptogener Leberzirrhose (1,2%).

Außerdem konnte ein relevanter Zusammenhang zwischen der Hepatopathie und der Lupusaktivität ermittelt werden. Frühere Studien kamen diesbezüglich zu kontroversen Schlüssen. Insgesamt ergibt sich aus den vorliegenden Daten die Empfehlung, künftig mittels eines prospektiven Designs zu prüfen, ob erhöhte Leberwerte bei der Überwachung der Krankheitsaktivität eine Rolle spielen sollten.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Behandlungsdauer und die Häufigkeit der Behandlungstermine mit einer Hepatopathie zusammenhängen. Zudem konnten erstmals eine erhöhte BSG und ein erniedrigtes Komplement als Risikofaktoren für eine Hepatopathie ermittelt werden.

Vorausgehende Arbeiten zum Thema SLE und Hepatopathie berichten auch von fulminanten Verläufen mit Leberversagen. In der vorliegenden Studie wurde aber im Beobachtungszeitraum von 2009 - 2015 weder ein Todesfall noch ein fulminanter Verlauf dokumentiert. Die Relevanz einer Leberwerterhöhung lässt sich also diskutieren. Eine genaue differentialdiagnostische Abklärung bei erhöhten Leberwerten ist jedoch sinnvoll.

10 Quellenverzeichnis

- Aringer, M., & Voll, R. E. (2016). Lupus erythematoses-Update 2016. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 141(24), 1785–1788.
- Arnett, F.C., & Reichlin, M. (1995). Lupus hepatitis: An under-recognized disease feature associated with autoantibodies to ribosomal P. *The American Journal of Medicine*, 99(5), 465–472.
- Avijgan, M., Meidani, M., Salesi, M., & Rezaei, F. (2011). Hepatic Necrosis: A Main Presentation of Systemic Lupus Erythematosus in a Previously Healthy Woman. *International journal of preventive medicine*, 2(4), 286–290.
- Beisel, C., Weiler-Normann, C., Teufel, A., & Lohse, A. W. (2014). Association of autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematoses: A case series and review of the literature. *World Journal of Gastroenterology*, 20(35), 12662–12667.
- Bessone, F., Poles, N., & Roma, M. G. (2014). Challenge of liver disease in systemic lupus erythematosus: Clues for diagnosis and hints for pathogenesis. *World Journal of Hepatology*, 6(6), 394–409.
- Chowdhary, V.R., Crowson, C.S., Poterucha, J.J., & Moder, K.G. (2008). Liver Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: Case Review of 40 Patients. *The Journal of Rheumatology*, 35(11), 2159–2164.
- D'Angelo, W.A, Fries, J.F., Masi, A.T., & Shulman, L.E. (1969). Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma): A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *The American Journal of Medicine*, 46(3), 428–440.
- Fairweather, D., Frisancho-Kiss, S., & Rose, N.R. (2008). Sex Differences in Autoimmune Disease from a Pathological Perspective. *The American Journal of Pathology*, 173(3), 600–609.
- Fischer, R., & Schneider, M. (2008). Lupus erythematoses – evidenzbasierte Empfehlungen zu Überwachung und Therapie. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 67(6), 491–499.
- Font, J., Cervera, R., Navarro, M., Pallarés, L., López-Soto, A., Vivancos, J., & Ingelmo, M. (1992). Systemic lupus erythematosus in men: clinical and immunological characteristics. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 51(9), 1050–1052.
- Gibson, T., & Myers, A. (1981). Subclinical liver disease in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 8(5), 752–759.
- [ifap GmbH | Arzneimittel-Daten von führendem Spezialisten]. (o.D.). Abgerufen 12. Januar, 2017, von <https://www.ifap.de/>

- Grover, S., Rastogi, A., Singh, J., Rajbongshi, A., & Bihari, C. (2014). Spectrum of Histomorphologic Findings in Liver in Patients with SLE: A Review. *Hepatitis research and treatment*, 2014(3), Article ID 562979, 7.
- H El-Shabrawi, M., & I Farrag, M. (2014). Hepatic manifestations in juvenile systemic lupus erythematosus. *Recent Patents on Inflammation and Allergy Drug Discovery*, 8(1), 36–40.
- Harley, J. B., Alarcón-Riquelme, M. E., Criswell, L. A., Jacob, C. O., Kimberly, R. P., Moser, K. L., & International Consortium for Systemic Lupus Erythematosus Genetics (SLEGEN). (2008). Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PTK, KIAA1542 and other loci. *Nature genetics*, 40(2), 204-210.
- Herold, G., & Mitarbeiter. (2015). *Innere Medizin*. Köln, Deutschland: Gerd Herold.
- Hochberg, M.C. (1997). Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 40(9), 1725-1734.
- Holstege, A. (2016). Erhöhte Leberwerte. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 141(22), 1640–1646.
- Ioannou, G.N., Boyko, E.J., & Lee, S.P. (2006). The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999–2002. *The American Journal of Gastroenterology*, 101(1), 76–82.
- Ippolito, A., & Petri, M. (2008). An update on mortality in systemic lupus erythematosus. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 26(5), 72–79.
- Kaw, R., Gota, C., Bennett, A., Barnes, D., & Calabrese, L. (2006). Lupus-related hepatitis: Complication of lupus or autoimmune association? Case report and review of the literature. *Digestive Diseases and Sciences*, 51(4), 813–818.
- Kleinert, S., Feuchtenberger, M., & Tony, H.-P. (2010). Systemischer Lupus erythematosus. *Der Internist*, 51(8), 1013–1028.
- Kovacic, P., & Jacintho, J. D. (2003). Systemic Lupus Erythematosus and Other Autoimmune Diseases from Endogenous and Exogenous Agents: Unifying Theme of Oxidative Stress. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, Volume 3(6), 568–575.
- Kuhn, A., Bonsmann, G., Anders, H.J., Herzer, P., Tenbrock, K., & Schneider, M. (2015). The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Deutsches Ärzteblatt International*, 112(25), 423–432.
- Kuipers, J., Zeidler, H., & Köhler, L. (2015). *Medial Rheumatologie: Kriterien für die Klassifikation, Diagnose, Aktivität und Prognose rheumatologischer Erkrankungen* (2. Aufl.). Friedrichshafen, Deutschland: Wiskom.

- Kushimoto, K., Nagasawa, K., Ueda, A., Mayumi, T., Ishii, Y., Yamauchi, Y., Tada, Y., Tsukamoto, H., & Niho, Y. (1989). Liver abnormalities and liver membrane autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 48(11), 946–952.
- Liu, Y., Yu, J., Oaks, Z., Marchena-Mendez, I., Francis, L., Bonilla, E., Aleksiejuk, P., Patel, J., Banki, K., Landas, S.K., & Perl, A. (2016). Liver injury correlates with biomarkers of autoimmunity and disease activity and represents an organ system involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical Immunology*, 160(2), 319-327.
- Miller, M., Urowitz, M. B., Gladman, D. D., & Blendis, L. M. (1984). The liver in systemic lupus erythematosus. *QJM: An International Journal of Medicine*, 53(3), 401-409.
- Miyake, Y., Iwasaki, Y., Terada, R., Onishi, T., Okamoto, R., Sakai, N., Sakaguchi, K. & Shiratori, Y. (2006). Clinical characteristics of fulminant-type autoimmune hepatitis: an analysis of eleven cases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 23(9), 1347–1353.
- Mosca, M., Bencivelli, W., Vitali, C., Carrai, P., Neri, R., & Bombardieri, S. (2000). The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 9(6), 445–450.
- Papatheodoridis, G.V., Goulis, J., Christodoulou, D., Manolakopoulos, S., Raptopoulou, M., Andrioti, E., Alexandropoulos, N., Savvidou, S., Papachristou, A., Zervou, E., Seferiadis, K., Kousidou, P., Vogiatzakis, E., & Tsianos, E. (2007). High prevalence of elevated liver enzymes in blood donors: associations with male gender and central adiposity. *European journal of Gastroenterology & Hepatology*, 19(4), 281–287.
- Petri, M., Orbai, A., Alarcon, G., Gordon, C., Merril, J.T., Fortin, P.R., Bruce, et al. (2012). Derivation and validation of systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 64(8), 2677–2686.
- Piga, M., Vacca, A., Porru, G., Cauli, A., & Mathieu, A. (2010). Liver involvement in systemic lupus erythematosus: incidence, clinical course and outcome of lupus hepatitis. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 28(4), 504–510.
- Ruiz-Irastorza, G., Ramos-Casals, M., Brito-Zeron, P., & Khamashta, M.A. (2010). Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(1), 20–28.
- Selmi, C., De Santis, M., & Gershwin, M. E. (2011). Liver involvement in subjects with rheumatic disease. *Arthritis Research & Therapy*, 13(3), 226-232.
- Shimizu, Y. (2008). Liver in systemic disease. *World Journal of Gastroenterology*, 14(26), 4111–4119.

- Suzuki, A., Sekiyama, N., Koito, N., Ohosone, Y., Mita, S., Matsuoka, Y., & Irimajiri, S. (1995). Liver disease in systemic lupus erythematosus. *Japanese Journal of Clinical Immunology*, 18(1), 53-59.
- Tagawa, Y., Saito, T., Takada, K., Kawahata, K., & Kohsaka, H. (2016). Successful treatment of severe refractory lupus hepatitis with mycophenolate mofetil. *Lupus*, 25(5), 543–546.
- Tahernia, L., Alimadadi, H., Tahghighi, F., Amini, Z., & Ziaee, V. (2017). Frequency and Type of Hepatic and Gastrointestinal Involvement in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmune Diseases*, 2017, 1–5.
- Takahashi, A., Abe, K., Saito, R., Iwadate, H., Okai, K., Katsushima, F., Monoe, K., Kanno, Y., Saito, H., Kobayashi, H., Watanabe, H., & Ohira, H. (2013). Liver dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Internal Medicine*, 52(13), 1461-1465.
- Usta, Y., Gurakan, F., Akcoren, Z., & Ozen, S. (2007). An overlap syndrome involving autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus in childhood. *World Journal of Gastroenterology*, 13(19), 2764-2767.
- Vaiphei, K., Bhatia, A., & Sinha, S. K. (2011). Liver pathology in collagen vascular disorders highlighting the vascular changes within portal tracts. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 54(1), 25–31.
- Vitali, C., Becivelli, W., Isenberg, D., Smolen, J., Snaith, M., Sciuto, M., Neri, R., & Bombardieri, S. (1992). Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clinical Experimental Rheumatology*, 10(5), 541–547.
- Wehling, M. (2011). *Klinische Pharmakologie* (2.Auflage). Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG.
- Zheng, R., Wang, J.H, Wang, S.B., Jie, C., Guan, W., & Chen, M. H. (2013). Clinical and immunopathological features of patients with lupus hepatitis. *Chinese Medical Journal*, 126(2), 260–266.

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Modifizierte ACR-Klassifikationskriterien (nach Hochberg, 1997; Kleinert et al., 2010).....	7
Tabelle 2: Publierte Studien zur SLE-assoziierten Hepatopathie mit Angaben zu Herkunftsland und Prävalenz.....	12
Tabelle 3: Basisparameter	16
Tabelle 4: Normwerte der städtischen Kliniken München	17
Tabelle 5: Differentialdiagnosen bei pathologischem Leberlabor (Holstege, 2016) ..	19
Tabelle 6: Zusammensetzung des ECLAM Scores (Kuipers, Zeidler, & Köhler, 2006)	20
Tabelle 7: Hepatotoxizität der Therapeutika (ifap GmbH, Arzneimittel aktuell 2017)	35

12 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Medikamentöse Therapie SLE (Aringer & Voll, 2016; Fischer & Schneider, 2008; Kuhn et al., 2015)	9
Abbildung 2: Patientenkollektiv nach Ausschluss spezifischer chronischer Lebererkrankungen und unvollständiger laborchemischer Differentialdiagnostik	18
Abbildung 3: Häufigkeit pathologischer Leberenzymprofile und ätiologischer Ursachen	23
Abbildung 4: Hepatopathie bei SLE, Sonografiebefunde.....	24
Abbildung 5: Behandlungsdauer in Jahren und Nachweis einer Hepatopathie (auf Basis von pathologischen Leberenzymprofilen); Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,001$. Die Zahlen oberhalb des linksseitigen Boxplots, markieren Ausreißerwerte und sind mit Fallnummer markiert.	25
Abbildung 6: Häufigkeit der Vorstellungen und Nachweis einer Hepatopathie (auf Basis von pathologischen Leberenzymprofilen) Mann-Whitney-U Test, $p < 0,001$. Die Zahlen oberhalb des linksseitigen Boxplots, markieren Ausreißerwerte und sind mit Fallnummer markiert.....	26
Abbildung 7: Assoziation der Krankheitsaktivität des SLE (auf der Basis des ECLAM-Scores) mit der Anzahl eingesetzter immunsuppressiver Medikamente	27
Abbildung 8: Ätiologie erhöhter Leberwerte bei SLE (Takahashi et al., 2013).....	30

13 Danksagung

Meinen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. med. W. Schepp aussprechen, der die Durchführung meiner Dissertation in seiner Abteilung ermöglichte. Ebenso danke ich Prof. Dr. med. Roland Schmid für seine Mentorenschaft.

Ein ganz besonders großer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Felix Gundling, der mich immer geduldig, wohlwollend und pragmatisch betreute. Ebenso möchte ich Dr. med. Maximilian Tiller danken, dass er mich als Betreuer und Mentor begleitet hat.

Danke an Teresa Kübel und Sebastian Lucae für jegliche Hilfe in allen Lebenslagen. Ohne euch wäre vermutlich vieles viel schwieriger. Danke vor allem an meine Eltern für ihre fortwährende Unterstützung.