

## S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen

AWMF-Reg. Nr. 021-27

### Practice guideline autoimmune liver diseases

AWMF-Reg. No. 021-27

#### Authors

Christian P. Strassburg<sup>1</sup>, Susanne Beckebaum<sup>2</sup>, Andreas Geier<sup>3</sup>, Daniel Gotthardt<sup>4</sup>, Reinhild Klein<sup>5</sup>, Michael Melter<sup>6</sup>, Eckart Schott<sup>7</sup>, Ulrich Spengler<sup>1</sup>, Frank Tacke<sup>8</sup>, Michael Trauner<sup>9</sup>, Christina Weiler-Normann<sup>10</sup>, Tobias J. Weismüller<sup>1</sup>, Andrea Tannapfel<sup>11</sup>, Jens J. Tischendorf<sup>12</sup>, Christoph Schramm<sup>13</sup>

#### Collaborators:

Jörg Albert, Hans-Dieter Allescher, Christoph Antoni, Christoph Berg, Philip Bufler, Frank Dannel, Christoph Dietrich, Guido Engelmann, Eugen Feist, Peter Fickert, Lutz Fischer, Christa Flechtenmacher, Mireen Friedrich-Rust, Angelika Giek, Rüdiger Stephan Görtz, Kerstin Herzer, Harald Hofer, Simon Hohenester, Mariele Höhn, Dietrich Hüppe, Susanne In der Smitten, Jörg Jahnel, Verena Keitel-Anselmino, Gabriele Kirchner, Andreas Kremer, Andreas Lauenstein, Henrike Lenzen, Julia Mayerle, Tobias Müller, Beat Müllhaupt, Björn Nashan, Christian Rust, Jörn M. Schattenberg, Hartmut Schmidt, Andreas Schreyer, Marcial Sebode, Britta Siegmund, Birgit Terjung, Andreas Teufel, Ingo van Thiel, Stefan Wirth, Torsten Witte

#### Externe Begutachtung durch:

Ulrich Beuers, Guido Gerken, Ivo Graziadei, Ansgar Lohse, Michael P. Manns, Herbert Tilg

#### Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (federführend), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche M. Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV), Deutsche Leberhilfe e.V., Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM), Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGE-BV), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie (GPGE), Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Deutsche Röntgengesellschaft (DRG), Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG), Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) und Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP), Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie (ÖGG), Schweizer Gastroenterologische Gesellschaft (SGG)

#### Institute

- 1 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Bonn, Germany
- 2 Innere Medizin, Universitätsklinikum Münster, Münster, Germany
- 3 Innere Medizin, Universitätsklinikum Würzburg, Germany
- 4 Interdisziplinäres Endoskopiezentrum, Universitätsklinikum Heidelberg, Germany
- 5 Immunpathologie, Eberhard Karls Universität Tübingen, Germany
- 6 Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Regensburg, Germany
- 7 Med. Klinik m.S. Hepatologie und Gastroenterologie, Charité, CVK, Berlin, Germany
- 8 Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Aachen, Germany
- 9 Innere Medizin, Medizinische Universität Wien, Austria

10 I. Department of Medicine, University Medical Center of Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

11 Pathologie, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Germany

12 Med. Zentrum StädteRegion Aachen, Klinik f. Innere Medizin Marienhöhe, Aachen, Germany

13 1. Medizinische Klinik und Poliklinik und Martin Zeitz Centrum für Seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

#### Schlüsselwörter

Autoimmune Hepatitis, AIH, Primär Biliäre Cholangitis, PBC, Primär Sklerosierende Cholangitis, PSC, IgG4-assoziierte Cholangitis, IAC, Lebertransplantation, Immunisierung

#### Key words

autoimmune hepatitis, serology, primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis, IgG4-associated cholangitis, liver transplantation, Immunization, giant cell hepatitis

eingereicht 14.07.2017

akzeptiert 22.09.2017

**Bibliografie**DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-120199>

Z Gastroenterol 2017; 55: 1135–1226

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 0044-2771

**Korrespondenzadresse**

Prof. Christian P. Strassburg

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum

Bonn, Bonn, Germany

[christian.strassburg@ukbonn.de](mailto:christian.strassburg@ukbonn.de)

Prof. Dr. med. Christoph Schramm

Helmut and Hannelore Greve Foundation, Chair for Rare

Diseases, I. Department of Medicine and Martin Zeitz-Centre

for Rare Diseases

[cschramm@uke.de](mailto:cschramm@uke.de)**ZUSAMMENFASSUNG**

Diese Leitlinie wurde unter Federführung der DGVS und mit Beteiligung benachbarter Fachgebiete erstellt und soll als praktische Hilfe für die Diagnostik und Therapie der Autoimmunen Lebererkrankungen dienen. Sie soll den aktuellen Stand der Wissenschaft darstellen, das Erkennen der Erkrankung fördern und die Behandlung der Patienten verbessern.

**ABSTRACT**

The guideline was created under the leadership of the DGVS and with participation of neighbouring scientific societies and is intended as a practical aid for the diagnosis and therapy of autoimmune liver diseases. The aim is to represent the current state of science, promote the recognition of the disease and improve the treatment of patients

**Einführung**

Obwohl für die autoimmunen Lebererkrankungen wissenschaftliche Hinweise für eine ätiopathogenetische Beteiligung des Immunsystems vorliegen, bleibt deren genaue Ursache bis heute unklar und stellt den Kliniker vor eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. Die zeitgerechte Etablierung der Diagnose einerseits ist zur Verhinderung von vermeidbaren irreversiblen Schäden oder Folgeerkrankungen des hepatobiliären Systems erforderlich, andererseits ist die Bewertung einer oft lebenslangen Therapie unter Abwägung und Minimierung von unerwünschten iatrogenen und pharmakologischen Nebenwirkungen geboten.

Die Leitlinie fasst die derzeit verfügbaren publizierten Daten und Erfahrungen zu Diagnostik und Therapie der autoimmunen Hepatitis (AIH), der primär biliären Cholangitis (PBC, vormals primär biliäre Zirrhose), primär sklerosierenden Cholangitis (PSC), der IgG4-assoziierten Cholangitis (IAC) unter Berücksichtigung einer zielführenden Autoantikörperdiagnostik, besonderer Aspekte in der Pädiatrie, der Lebertransplantation sowie der Impfungen zusammen. Damit sollen zugleich klare Empfehlungen zum Management dieser Erkrankungen in der Praxis gegeben werden, aber auch vertiefend die Datenbasis dieser Empfehlungen dargelegt werden. Das gilt insbesondere für diejenigen Patienten, bei denen die Erstlinienstrategien der Therapie nicht erfolgreich und bei denen individualisierte Ansätze erforderlich sind. Bei diesen Patienten, insbesondere bei Entscheidungen zur Zweit- und Drittlinientherapie der AIH und PBC sowie grundsätzlich bei Patienten mit sklerosierender Cholangitis, sollte die Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum gesucht werden.

Die Entwicklung der therapeutischen Optionen ist derzeit einem raschen Wandel unterworfen, der zum Beispiel neue Strategien der Therapie der primär biliären Cholangitis hervorgebracht hat, deren Ergebnisse erst nach Abschluss des ersten Konsentierungsprozesses verfügbar waren und inzwischen zur Zulassung geführt haben. Diese wurden nachkonsentiert und werden in den Kommentaren der Leitlinie diskutiert. Vor dem

Hintergrund der Datenbasis aus Erfahrungsberichten und Studien entsprechen die gemachten Dosisangaben der Empfehlungen oft dem Stand der geübten Praxis ohne Gewähr für den Einzelfall im klinischen Alltag.

Die vorliegende Leitlinie soll als praktische Hilfe für die Diagnostik und Therapie der Autoimmunen Lebererkrankungen dienen, den aktuellen Stand der Wissenschaft zusammenstellen und damit das Erkennen und zielführende Behandeln der Erkrankungen dieser Patienten verbessern und fördern.

Christian Strassburg

Christoph Schramm

Dezember 2016

**Immuno-serologie Einleitung****Methodik und Qualitätsanforderung der serologischen Diagnostik**

Bei klinischem Verdacht auf eine autoimmune Lebererkrankung sollten quantitative Immunglobuline (IgG, IgM, IgA) und Autoantikörper gegen Kerne (ANA), glatte Muskulatur (SMA)/Aktin, Leber-Nieren-Mikrosomen (LKM) und Mitochondrien (AMA) im Serum mittels indirekten Immunfluoreszenztests (IFT) auf einem Dreifach-Rattengewebeschnitt (Magen, Leber, Niere) bestimmt werden. Für die Reihenuntersuchung (Screening) weist diese IFT ausreichende Sensitivität und Spezifität auf. Ein ANA-Test auf Hep2-Zellen dient dabei dem Nachweis PBC-assoziiierter Kernantikörper (Autoantikörper gegen ‚nuclear dots‘ [sp100], Kernmembran [gp210] und Zentromere [ACA]).

Die Interpretation von Fluoreszenzmustern setzt ausreichende Erfahrung voraus. Zur Bestätigung können daher zusätzlich die in ▶ **Tab. 1** genannten Verfahren eingesetzt werden (Flussdiagramm Diagnostik AIH: ▶ **Abb. 1**).

AIH, Autoimmune Hepatitis; PSC, Primär Sklerosierende Cholangitis; PBC, Primär Biliäre Cholangitis; HCV, chronische Hepatitis C; HBV, chronische Hepatitis B; HDV, chronische Hepatitis D;

► **Tab. 1** Übersicht über die bei Lebererkrankungen nachweisbaren Autoantikörper und ihre Nachweisverfahren.

Antikörper	Initialdiagnostik	Weiterführende Diagnostik/ Bestätigungstest	Relevant für folgende Lebererkrankungen
ANA	IFT		AIH1 PBC PSC HBV, HCV Medikamentös-toxische Hepatitis NAFLD
SMA/anti-Aktin	IFT		AIH1
LKM1	IFT	ELISA, WB	AIH2 HCV
SLA/LP	ELISA oder WB		AIH1
LC-1	IFT	WB oder Doppel-Ouchterlony Im- mundiffusion	AIH2 HCV
LKM-2	WB		Tienilinsäure-induzierte Hepatitis
LKM-3	WB	ELISA	AIH2 HDV
LM	ELISA, WB		Dihydralazin-induzierte Hepatitis APS-1 Hepatitis
pANCA/pANNA (atypisch)	IFT	ELISA	AIH PSC
AMA	IFT	ELISA, WB	PBC
sp100, gp210, ACA	HEp2-Zelle	ELISA	PBC-spezifische ANA

NAFLD, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung; APS-1, autoimmun polyglanduläres Syndrom Typ 1; AIH1, AIH Typ 1; AIH2, AIH Typ 2.

ANA, (antinuclear antibody) antinukleäre Antikörper; SMA, (smooth muscle antibody) Antikörper gegen glatte Muskulatur; LKM, (liver kidney microsome) Antikörper gegen Leber-Niere-Mikrosomen; SLA, (soluble liver antigen) Antikörper gegen lösliches Leberantigen; LP, (liver pancreas antigen antibodies) Antikörper gegen Leber-Pankreas-Antigen; LC-1, (liver cytosol type 1) Antikörper gegen Leberzytosol Protein Typ 1; AMA, (antimitochondrial antibody) antimitochondriale Antikörper; pANCA, (perinuclear anti neutrophil cytoplasmic antibody) antineutrophile cytoplasmatische Antikörper mit perinukleärem Muster; pANNA, (perinuclear anti neutrophil nuclear antibody) antineutrophile nukleäre Antikörper mit perinukleärem Muster; LM, (liver microsome antibody). IFT, indirekter Immunfluoreszenztest; WB, Westernblot; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay.

## Serologische Diagnostik der Autoimmunen Hepatitis (AIH)

### EMPFEHLUNG 1

Bei klinischem Verdacht auf eine autoimmune Hepatitis sollen initial folgende Serumbestimmungen erfolgen:

- quantitatives Immunglobulin G (IgG) (zur Abschätzung der Selektiven Erhöhung initial auch IgA und IgM).

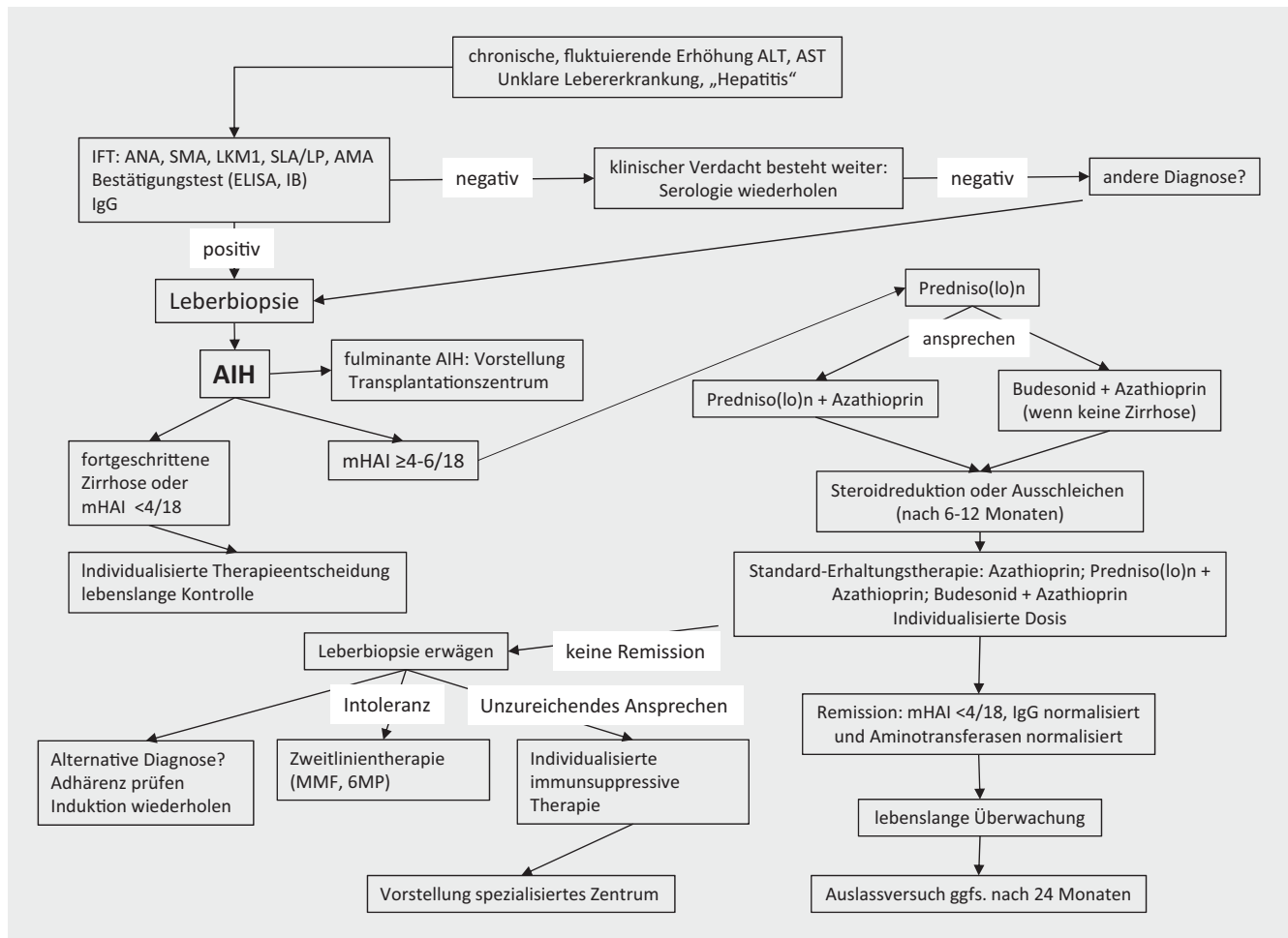
- indirekte Immunfluoreszenz auf Gefrierschnitten mit mindestens drei tierischen Organen (Ratte oder Maus; Niere, Leber, Magen) zur Detektion von Autoantikörpern gegen
  - Kerne (ANA),
  - glatte Muskulatur (SMA)/Aktin,
  - Leber-Nieren-Mikrosomen (LKM1),
  - Anti-SLA/LP Autoantikörper (nur durch ELISA oder Immunblot),
  - Mitochondrien (AMA).
- IgG-Serumspiegel sowie anti-Aktin-Autoantikörpertiter können mit der Aktivität der AIH korrelieren.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 2

Positive IFT-Ergebnisse sollten durch spezifische Bestätigungstests (spezifischer ELISA oder Immunblot) überprüft werden. Die Bestätigung von ANA einschließlich der spezifischen Bestimmung von dsDNA über die IFT hinaus ist ohne Hinweise für eine gleichzeitig vermutete Kollagenenerkrankung nicht notwendig.

*Empfehlung, Starker Konsens*



► **Abb. 1** Diagnostischer und therapeutischer Algorithmus der AIH.

### EMPFEHLUNG 3

Bei negativem Autoantikörperbefund und fortgesetztem AIH-Verdacht kann nach folgenden weiteren Autoantikörpern gesucht werden:

Antikörper gegen

- neutrophile Granulozyten (pANCA)
- Asialoglycoproteinrezeptor (ASGPR)

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

### STATEMENT 1

Je nach Autoantikörperprofil wird eine AIH vom Typ 1 (ANA-, SMA/anti-Aktin- oder anti-SLA/LP-Antikörper) und eine AIH vom Typ 2 (Anti-LKM1-, LC1- und LKM3-Antikörper nachweisbar) unterschieden. Anti-SLA/LP-Antikörper können aber auch ohne ANA- oder SMA/anti-Aktin-Antikörper vorkommen.

*Starker Konsens*

### STATEMENT 1A

Die Diagnose der AIH ist ohne positiven Nachweis von Autoantikörpern möglich. Bei akuten/fulminanten Präsentationen können Autoantikörper und IgG-Erhöhung fehlen.

*Starker Konsens*

### Kommentar

Die Substrate zum Nachweis von Autoantikörpern bei autoimmuner Hepatitis sind getrocknete und unfixierte Kryostatschnitte von Rattengewebe (Magen, Leber, Niere in richtiger Orientierung). Kommerzielle Drei-Gewebeschnitte sind von variabler Qualität, da sie aus Haltbarkeitsgründen fixiert werden (Aceton, Äthanol, Methanol), was zu höherem Hintergrund [1] und reduzierter Antigen- bzw. Epitopräsentation führt [2]. Seren werden in der Regel nach 1:10-Vorverdünnung getestet. Titer bis 1:80 können bei Erwachsenen häufig auch ohne Autoimmunerkrankung auftreten, bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren können aber auch Titer ab 1:10 klinisch relevant sein [3]. Standardisierte und qualitätsgeprüfte Diagnostika wären für Deutschland wün-

schenswert, um die flächendeckende Qualität der immunserologischen Diagnostik zu gewährleisten.

**ANAs** werden auf Rattengewebe gut erkannt und imponieren typischerweise mit einer homogenen Kernfluoreszenz, wobei auch gefleckte Immunfluoreszenzmuster vorkommen. Ca. 30 – 50 % der Patienten mit AIH sind ANA-positiv (mit oder ohne SMA/anti-Aktin, s. u.) [4]. HEp2-Zellen eignen sich für die Diagnostik der AIH nicht, obwohl sie wegen ihrer prominenten Zellkerne häufig bevorzugt werden. Um unspezifische Reaktionen zu vermeiden, sollten Seren auf HEp2-Zellen erst ab einer Verdünnung von 1:40 getestet werden [5], aber selbst Titer von > 1:640 sind bei gesunden Probanden und bei Patienten mit infektiösen Prozessen nicht selten als Ausdruck einer Aktivierung des natürlichen Immunsystems nachweisbar. Bei Virushepatitiden ist daher die Differenzierung einer serologischen Autoimmunität von einer genuinen AIH schwierig.

Zum Nachweis von spezifischen Kernautoantikörpern bei der PBC (gegen nuclear dots, Kernmembran, Zentromere) ist die IFT an Einzelzellen (HEp2-Zellen) zwingend notwendig. Bei der AIH sind die ANA-Zielantigene heterogen und umfassen Kernchromatin, Histone und andere Kernproteine [6 – 9]. Ihre Zuordnung zu besonderen Verläufen ist unklar. Daher wird zurzeit ihre weitergehende biochemische Differenzierung nicht empfohlen.

**SMA** finden sich bei mehr als der Hälfte der Patienten mit der Diagnose einer AIH1 [4, 7], bei ca. 36 % treten sie ohne ANA auf. In der IFT auf Ratten-Kryostatschnitten reagieren sie mit glatter Muskulatur der Gefäße in Leber, Niere und der Lamina propria sowie der glatten Muskulatur des Magens [10]. Charakteristisch für die Anti-Aktin-Spezifität der SMA ist eine deutliche Fluoreszenz der Interparietalsepten im Magen. Bei 80 % der SMA-positiven Seren werden Anti-F-Aktin-Autoantikörper nachgewiesen [11, 12]. Anti-Aktin-Antikörper vom IgG-Typ weisen eine hohe AIH-Spezifität auf, IgM-Antikörper werden auch bei viralen oder toxischen Lebererkrankungen detektiert. Die IFT erlaubt im renalen Fluoreszenzmuster zusätzlich die Abgrenzung von Autoantikörpern gegen Vimentin, die nicht mit der AIH1 assoziiert sind [13, 14]. Die Datenlage reicht nicht aus, um kommerzielle Anti-Aktin-ELISA für die Diagnostik der AIH zu empfehlen; der Immunoblot ist wegen der Zerstörung der Antigene ungeeignet.

**Anti-LKM1** (liver/kidney-microsomal)-Autoantikörper sind mit der AIH2 assoziiert [15, 16]. Bei der IFT auf Dreifach-Kryostatschnitten fällt bei LKM-Autoantikörpern eine granuläre, diffuse zytoplasmatische Fluoreszenz der Leberzellen und der proximalen renalen Tubuli auf, nicht aber der Parietalzellen des Magens. AMA hingegen reagieren mit Lebergewebe schwächer und führen zu einer Fluoreszenz der proximalen und distalen renalen Tubuli sowie der Parietalzellen [17]. Autoantigen der LKM1-Autoantikörper bei der AIH2 ist Cytochrom P450 (CYP) 2D6 [18 – 20], von dem mindestens 4 lineare Epitope bei AIH2 bekannt sind [21, 22]. Daher konnten ELISAs zum Nachweis von LKM1-Antikörpern (Anti-CYP2D6) entwickelt werden. Diese differenzieren zwischen LKM1 und AMA und sollten als Bestätigungstest eingesetzt werden [23]. Anti-LKM-Autoantikörper finden sich bei Patienten mit chronischer Hepatitis C [24 – 26]. Diese Antikörper unterscheiden sich aber in den erkannten Zielantigenen von LKM1-Antikörpern bei der AIH [27, 28].

Weitere Varianten der LKM-Autoantikörper sind:

- a) LM-Antikörper mit einer isolierten Immunfluoreszenz der Leberzellen, nicht jedoch der anderen Organe. Ihr Zielantigen ist CYP1A2; sie werden z. B. durch Dihydralazintherapie induziert [29] oder treten im Zusammenhang mit dem autoimmunen polyglandulären Syndrom (APS) 1 auf [30].
- b) LKM2 sind LKM1-ähnliche Autoantikörper, die durch Tienilinsäure (nicht mehr im Handel) induziert wurden und gegen CYP2C9 gerichtet sind [31].
- c) LKM3 ähneln in der IFT LKM1, treten aber bei der Hepatitis D und der Autoimmunen Hepatitis auf und sind gegen ein gemeinsames Epitop der UDP-Glucuronyltransferase1A-Familie (UGT-1A) gerichtet [32 – 34]. LKM3-Autoantikörper wurden auch bei chronischer Hepatitis C beobachtet [35].

Eine Form der autoimmunen Hepatitis wird in 10 – 18 % beim APS1-Syndrom beobachtet, das durch eine chronische mukokutane Candidiasis, ektodermale Dystrophien und eine immunvermittelte Gewebeerstörung endokriner Drüsen charakterisiert wird (Hypoparathyreoidismus, adrenokortikale und gonadale Insuffizienz) [36]. Diese ist mit Autoantikörpern gegen verschiedene Enzyme des Fremdstoffwechsels, insbesondere CYP assoziiert [30, 37 – 39], die in der IFT den LKM ähneln. Beim APS1-Syndrom mit AIH treten ANA bei 22 % auf, aber weitere typische AIH1- und AIH2-Autoantikörper fehlen [39].

**Anti-LC1** (Leber-Cytoplasma)-Autoantikörper sind gegen Epitope der Formiminotransferase Cyclodeaminase (FTCD) [40, 41] gerichtet und können durch IFT auf Kryostatgewebeschnitten durch die Anfärbung der Leberzellen unter Aussparung der zentriolulären Bereiche detektiert werden, wobei gleichzeitig vorhandene LKM diese Immunfluoreszenz überdecken. LC1 können dann durch Doppel-Ouchterlony-Immundiffusion mit einem positiven Referenzserum oder im Westernblot von LKM1-Antikörpern unterschieden werden [42, 43]. Anti-LC1-Autoantikörper werden allein oder in Kombination mit LKM1-Autoantikörpern bei AIH2 gefunden [44, 45], in seltenen Fällen auch bei chronischer Hepatitis C [45] und AIH1 [42]. Ihr alleiniger Nachweis bei einem Patienten mit chronischer Hepatitis ohne andere erkennbare Ursache erlaubt die Diagnose einer AIH2.

Autoantikörper gegen **SLA/LP** (soluble liver/liver-pancreas-antigen) binden ein zytosolisches Protein, das unabhängig von 3 Gruppen als Autoantigen bei der AIH beschrieben wurde [4, 46 – 48], aber inzwischen als UGA-tRNA-Suppressor-assoziiertes Protein (tRNA(Ser)Sec) identifiziert ist [49 – 51]. Anti-SLA/LP findet sich bei 10 % der AIH-Patienten als einziger Antikörper, häufig aber in Kombination mit ANA und SMA [52 – 54]. SLA/LP-Antikörper weisen die höchste Krankheitsspezifität bei der AIH auf. SLA/LP-Autoantikörper können nicht mit dem IFT detektiert werden, sondern nur mittels ELISA oder Immunoblot [55].

Autoantikörpernegative AIH-Patienten wurden in Großbritannien mit einer Häufigkeit von 20 % berichtet, in Deutschland liegt die Häufigkeit – in Abhängigkeit von der Erfahrung des immunserologischen Labors – vermutlich bei bis zu 10 %.

## Nachweis von Auto-AK bei akuter Leberschädigung anderer Genese

Autoantikörper – insbesondere **ANA** und **SMA** – können auch bei Patienten mit Leberschädigungen z. B. durch virale Hepatitiden, die Steatohepatitis oder toxische, einschließlich medikamentös induzierter Prozesse, auftreten (z. B. Isoniazid, Minocyclin, Nitrofurantoin, Diclofenac, Phenprocoumon, Propylthiouracil oder Statine) [56], die Ausdruck der Immunaktivierung und Neoantigenexpression sind. Auch dann sind diagnostisch Kryostatgewebeschnitte sinnvoll, da natürlich vorkommende ANA mit HEp-2-Zellen hochtitrig erfasst werden können, während sie mit Gewebeschnitten nicht detektierbar sind.

## Weitere Auto-AK (ANCA, LC1, LKM3, ASGPR) bei AIH

Antikörper gegen Neutrophile (antinukleäre neutrophile Antikörper mit perinukleärem Muster [**pANNA**] oder häufiger antineutrophile cytoplasmatische Antikörper mit perinukleärem Muster [**pANCA**] genannt) werden – neben den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und der PSC – auch bei der AIH beobachtet [57–61]. Sie werden auf äthanol- oder methanolfixierten humanen Granulozyten detektiert. Als ein mögliches Zielantigen ist eine Isoform der Tubulin-Betaketten identifiziert worden [62], wofür noch kein molekular definierter Test existiert. Zurzeit spielen für die klinische Praxis pANCA-Differenzierungen bei AIH1 keine Rolle [58, 59]. Selten werden sie bei viralen Hepatitiden und Alkoholschäden nachgewiesen [58, 63–65], sehr selten bei der PBC und bislang nicht bei der AIH2 [58, 63, 66, 67].

Antikörper gegen den **ASGP-R** (Asialoglykoprotein-Rezeptor) reagieren mit periportal Leberzellen besonders im Bereich sogenannter Mottenfraßnekrosen [68] insbesondere bei der AIH1 und AIH2, aber auch niedrigtitrig bei der Virushepatitis oder PBC [69, 70]. Mit einem kommerziell erhältlichen Testkit mit hoher AIH-Spezifität [67, 71] lassen sich Anti-ASGPR-Autoantikörper bei 70 % der AIH-Patienten und nur 15 % der Virushepatitispatienten sowie nicht bei Patienten mit PBC oder Alkoholschäden nachweisen. Die Titer korrelieren mit der histologischen Aktivität der AIH [72].

## Serologische Klassifikation der AIH

Aufgrund serologischer Kriterien wurde ursprünglich eine Einteilung der AIH in drei Formen vorgeschlagen [47, 53]. Bei der AIH1 (ca. 70 % der AIH-Patienten) finden sich SMA und ANA, häufig auch p-ANCA [15, 73]. Die AIH2 (ca. 10 % der AIH-Patienten) ist mit dem Nachweis von anti-LKM1 [74] und in selteneren Fällen von Anti-LC1 [75] sowie Anti-LKM3 [33, 34, 76]-Autoantikörpern assoziiert. Als AIH3 wurden Patienten mit Nachweis von Anti-SLA/LP klassifiziert, da diese Antikörper zwar bei 20 % der AIH-Patienten mit ANA und/oder SMA/Aktin assoziiert sind, bei ca. 10 % der AIH-Patienten aber isoliert vorkommen [4, 47].

Die serologische Einteilung ist umstritten. Der Nachweis von Anti-SLA/LP-Autoantikörpern wurde mit einer aggressiveren Form der AIH1 assoziiert [51, 77, 78], während andere Autoren keine wesentlichen Unterschiede berichteten [52–54]. AIH2-Patienten hingegen sind jünger und weisen eine gegenüber der AIH1 aggressivere Form auf [15, 16]. International ist derzeit die

Unterscheidung in AIH1 und AIH2 gebräuchlich, wobei SLA/LP-positive Hepatitiden als Variante der AIH1 betrachtet werden [79].

## Diagnostik der Primär Biliären Cholangitis (PBC)

### EMPFEHLUNG 6

Bei klinischem Verdacht auf eine PBC sollen primär die antimitochondrialen Autoantikörper (AMA) sowie das Gesamt-IgM und -IgG im Serum untersucht werden.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 7

AMA sollten mittels indirekten Immunfluoreszenztests (IFT) am 3-Gewebeschnitt der Ratte oder Maus (Leber, Niere, Magen) untersucht und durch einen Bestätigungstest (z. B. ELISA) zum Nachweis der Antikörper mit den Zielantigenen PDC-E2, OADC-E2 und BCOADC-E2 (alte Nomenklatur: M2) abgesichert werden.

*Empfehlung, Starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 8

Beim Fehlen von AMA und klinischem PBC-Verdacht sollen antinukleäre Antikörper im IFT auf HEp2-Zellen getestet und das Fluoreszenzmuster beurteilt werden.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

Antikörper gegen ‚nuclear dots‘ (sp100), Kernmembran (Lamin, gp210) oder Zentromere (ACA) sollten mittels Immunoassays mit definierten Antigenen bestätigt werden, da diese die Diagnose einer AMA-negativen PBC unterstützen. Sind sowohl AMA- als auch PBC-spezifische ANA negativ, ist die Diagnose über die erhöhte alkalische Phosphatase und über typische histologische Veränderungen zu stellen.

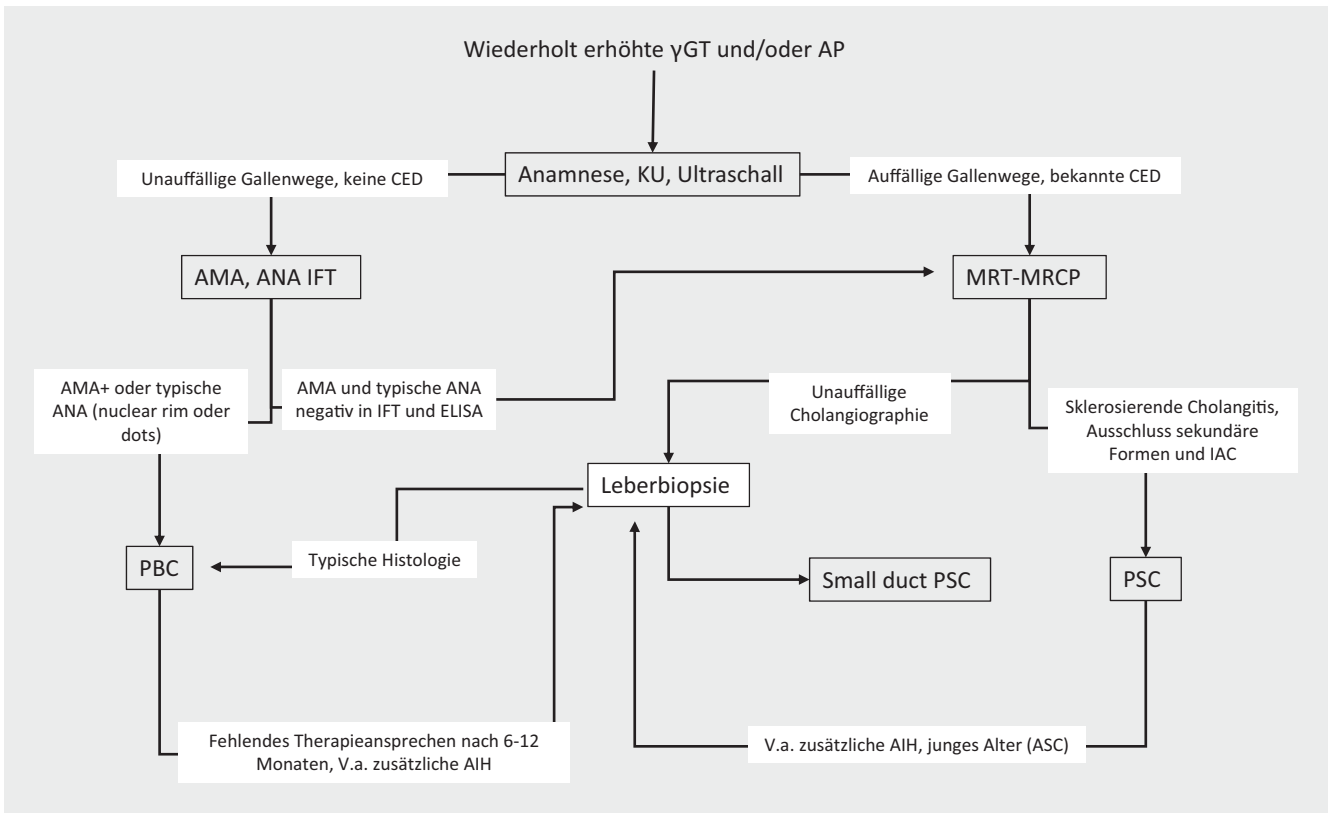
*Empfehlung, Starker Konsens*

## Kommentar

### Antimitochondriale Antikörper (AMA)

Der serologische Schlüsselbefund der PBC ist der Nachweis krankheitsspezifischer AMA, die bei >90 % der Patienten mit PBC, aber bei weniger als 1 % gesunder Kontrollpersonen auftreten [80, 81] und nur bei <5 % der PBC Patienten fehlen [82] (Flussdiagramm Diagnostik PBC: ► **Abb. 2**). PBC-spezifische AMA werden aus historischen Gründen als Anti-M2 bezeichnet [80], was sich auf eine von 5 Antigendeterminanten bezieht [83], die seit 1987 als molekulare Untereinheiten des alpha-Ketosäuredehydrogenase-Komplexes definiert sind [81, 84]. Es handelt sich um die lipoylierten Domänen der E2- und E3-Bindungsproteine (E3BP) sowie die E1-alpha- und -beta-Untereinheit aus dem Pyruvatdehydrogenasekomplex (PDC, syn. PDH), der E2-Komponente des alpha-





► **Abb. 2** Flussdiagramm zur Diagnose der primär biliären Cholangitis (PBC) und der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC).

Ketosäuredehydrogenase-Komplexes (2-oxo-acid dehydrogenase-complex, OADC-E2) und des Verzweigt-kettige-alpha-Ketosäuredehydrogenase-Komplexes (branched-chain-2-oxo-acid-dehydrogenase complex, BCOADC-E2) [85, 86].

AMA werden traditionell durch IFT auf Rattengewebeschnitten nachgewiesen (s. AIH-Serologie) [87]. Da mit diesem Test oft nur niedrige Titer beobachtet werden, ist nicht die Titerhöhe, sondern der qualitative AMA-Nachweis diagnostisch entscheidend. Sensitivität und Spezifität der IFT liegen bei ca. 80 % bzw. 90 %.

Obwohl eine mitochondriale Immunfluoreszenz auch auf HEp2-Zellen erkannt werden kann, sollte dieses Verfahren wegen mangelnder Spezifität nicht zur Diagnose einer PBC eingesetzt werden.

Da die Erkennung spezifischer IFT-Autoantikörpermuster Erfahrung erfordert, werden heute in der Regel ELISAs mit rekombinanten Proteinen der drei Zielantigene PDC-E2, OADC-E2 und BCOADC-E2 eingesetzt. Am häufigsten kommen Autoantikörper gegen die PDC-E2-Einheit vor (ca. 85 %), meist in Assoziation mit Antikörpern gegen die anderen Untereinheiten. Da in ca. 5 % der PBC-Patienten isolierte Autoantikörper gegen OADC-E2 nachweisbar sind, sollten zum zuverlässigen Nachweis im ELISA beide Antigene Verwendung finden. Die Bezeichnung ‚Anti-M2‘ umfasst über Anti-PDC-E2 hinaus Autoantikörper gegen alle Untereinheiten [83]. Zu beachten ist, dass AMA bei der PBC zwar überwiegend vom IgG-Typ sind, aber bei ca. 5 % der Patienten auch isoliert vom IgM-Typ auftreten können, weshalb Testsysteme sowohl IgG- als auch IgM-Autoantikörper erfassen müssen.

AMA-Titer korrelieren nicht mit der Krankheitsaktivität. Die Bewertung von AMA-Titern ohne Hinweise für eine Lebererkrankung ist unklar. Empfohlen werden jährliche Kontrollen inklusive der Bestimmung der Cholestaseparameter, um die Entwicklung einer klinisch manifesten PBC frühzeitig zu erkennen [88].

#### Serologie der AMA-negativen PBC

Bei klinischem/histologischem PBC-Verdacht ohne AMA-Nachweis sollte auf PBC-spezifische ANA mittels IFT auf HEp2-Zellen untersucht werden, die ein spezifisches „nuclear dot“-Muster oder eine ringförmige Kernfluoreszenz zeigen [89, 90]. Als Zielantigene PBC-spezifischer ANA wurden sp100 und gp210 identifiziert [91 – 93], die im ELISA getestet werden können [94, 95]. Zusätzlich weisen einige Patienten mit histologisch gesicherter PBC ausschließlich Autoantikörper gegen Zentromere auf, ohne Anhaltspunkte für eine Kollagenerkrankung (z. B. Sklerodermie oder CREST-Syndrom) [89, 96].

In der Hälfte der AMA-negativen PBC-Patienten sind PBC-spezifische ANA nachweisbar und ermöglichen so ebenfalls die serologische Diagnose der PBC. AMA-positive und AMA-negative/ANA-positive Patienten mit PBC scheinen den gleichen klinischen Verlauf zu haben. Jedoch weisen Querschnitts- und longitudinale Studien darauf hin, dass der Nachweis von spezifischen Kernantikörpern bei PBC-Patienten mit einem ungünstigeren bzw. progredienteren Verlauf der Erkrankung assoziiert ist [95, 96].

Ein positiver AMA-ELISA-Nachweis bei negativer IFT ist selten. Dies wird durch die höhere Sensitivität des ELISA oder das Erkennen von natürlich (z. B. infekassoziert) auftretenden AMA im ELISA erklärt. Zusätzlich können die Zielantigene bei der IFT fixie-

rungsbedingt zerstört sein. Umgekehrt treten positive AMA-IFT-Befunde mit negativem ELISA-Nachweis auf. Kommerzielle ELISAs verwenden meist rekombinante Untereinheiten des PDC-Komplexes, die aber nicht immer erkannt werden, wenn Serum-AMA gegen konformationspezifische Epitope gerichtet sind oder auch andere Antigene der Mitochondrienmembran erkannt werden [2, 97]. Bei typischer klinischer, biochemischer und histologischer Konstellation können sie bei relevantem Titer als Ausdruck der PBC interpretiert werden.

## Serologische Diagnostik der Primär Sklerosierenden Cholangitis (PSC)

### EMPFEHLUNG 9

Es gibt keine spezifischen serologischen Marker für die PSC. Die Bestimmung der pANCA kann hilfreich sein.  
*Empfehlung offen, Starker Konsens*

### Kommentar

Bei der PSC werden verschiedene niedrigtitrige Autoantikörper nachgewiesen, insbesondere **ANA** und **SMA** [98]. Die größte Bedeutung kommt den **pANCA** zu [57, 59, 61], die häufig bei PSC-Patienten gefunden werden, aber keine beweisenden diagnostischen Marker der Erkrankung sind. Sie gehören nicht zur Initialdiagnostik der PSC, ihre Bestimmung kann aber in Einzelfällen hilfreich sein. Sie werden im IFT an humanen Granulozyten nachgewiesen und wurden auch als xANCA oder pANNA bezeichnet, da sie sich von den pANCA bei Vaskulitiden unterscheiden [57, 61]. Im Gegensatz zu den pANCA bei Vaskulitiden reagieren sie nicht mit der Myeloperoxidase (MPO) als Autoantigen.

## Autoimmune Hepatitis (AIH)

### EMPFEHLUNG 10

Die AIH ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung der Leber. Grundsätzlich sollte bei jedem Patienten mit dem Bild einer Hepatitis eine AIH in die Differenzialdiagnose einbezogen werden.  
*Empfehlung, Starker Konsens*

### STATEMENT 2

Die AIH betrifft zu ca. 80 % Frauen. Betroffen ist jedes Lebensalter, am häufigsten ist die klinische Erstmanifestation jedoch im mittleren Erwachsenenalter mit einem Gipfel zwischen 40 und 70 Jahren.  
*Starker Konsens*

### STATEMENT 2 A

Die AIH kann sich als akute Hepatitis mit ikterischem Verlauf bis hin zum fulminanten Leberversagen manifestieren. Beim subakuten Beginn dominieren unspezifische Symptome wie Mattigkeit und Abgeschlagenheit.  
*Starker Konsens*

### Kommentar

Die Inzidenz der AIH in Europa beträgt ca. 1 – 2/100 000 Personen pro Jahr. Die Prävalenz der AIH beträgt ca. 10 – 30/100 000 Personen. Das weibliche Geschlecht wird bevorzugt betroffen, der Erkrankungsgipfel liegt zwischen 40 und 70 Jahren [99 – 101]. Die Symptome sind unspezifisch und von Müdigkeit gekennzeichnet [102, 103].

### EMPFEHLUNG 11

Bei der Diagnostik der AIH soll das TSH bestimmt werden, da die AIH häufig mit einer Autoimmun-Thyreoiditis assoziiert ist.  
*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

### STATEMENT 3

Die autoimmune Hepatitis ist häufig mit chronisch-entzündlichen rheumatologischen Systemerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, dem Sjögren-Syndrom und dem SLE assoziiert.  
*Starker Konsens*

### Kommentar

22 – 46 % der Patienten mit AIH1 und 20 – 34 % mit AIH2 leiden an Arthralgien, ähnlich wie Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen, z. B. SLE oder rheumatoider Arthritis, autoimmuner Thyreoiditis oder Coombs-positiver hämolytischer Anämie. Die Prävalenz der Autoimmun-Thyreoiditis liegt bei bis zu 23 % (► **Tab. 2**). Da diese Erkrankung oft zu einer Hypothyreose führt, ist bei neu diagnostizierter AIH die Bestimmung des TSH indiziert.

Das Risiko einer gleichzeitigen Erkrankung an einer RA, einem SLE oder einem Sjögren-Syndrom ist bei Patienten mit AIH gegenüber der Gesamtbevölkerung erhöht, wobei nur bei einem Teil der Patienten mit einem Sjögren-Syndrom SSA- und/oder SSB-Autoantikörper nachweisbar sind. Antikörper gegen dsDNA, die als spezifischer Marker des SLE gelten, werden bei ca. 1/3 der Patienten mit AIH nachgewiesen [6] und führen gelegentlich zur Fehldiagnose eines SLE bei Vorliegen einer AIH.

Weitere mögliche Assoziationen anhand von Fallberichten:

- Autoimmun-hämolytische Anämie
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Perniziöse Anämie
- Progressive Systemsklerose
- Leukozytoklastische Vaskulitis



► **Tab. 2** Immunvermittelte Erkrankungen, die mit der AIH assoziiert sein können.

Assoziierte Erkrankungen	Häufigkeit (Ref.)
Autoimmun-Thyreoiditis (Hashimoto)	10 – 23% [104 – 106]
Colitis ulcerosa	1 – 8% [105 – 107]
Rheumatoide Arthritis	2 – 8% [104, 105, 108]
Sjögren-Syndrom	1 – 15% [104, 105, 108, 109]
Zöliakie	1 – 2% [104, 105, 109, 110]
SLE	1 – 13% [104 – 106, 108, 111, 112]
Diabetes mellitus Typ 1	1 – 9% [105, 106]
MS	1% [104, 105]
Polymyalgia rheumatica	1% [105]
Vitiligo	2% [105, 106]
Primär Biliäre Cholangitis	4 – 14% [113]
Primär Sklerosierende Cholangitis	2 – 8% [113 – 115]
Mixed Connective Tissue Disease	2,5% [104]
Psoriasis	3% [106]

- Glomerulonephritis
- Perikarditis und Myokarditis
- Febrile Pannikulitis
- Lichen planus
- Uveitis
- Behçet
- Fibrosierende Alveolitis
- Alopezia areata
- Nageldystrophie
- Pyoderma gangraenosum
- Mononeuritis multiplex

#### STATEMENT 4

Bei Erstdiagnose weisen 20 – 37% der AIH-Patienten eine Leberzirrhose auf.  
*Starker Konsens*

#### Kommentar

Bei Erstdiagnose liegt bei ca. 1/3 der AIH-Patienten eine Leberzirrhose vor [116]. Diese Daten leiden zwar unter der unscharfen Trennung zur HCV-Zirrhose in historischen Analysen, aber Daten der letzten Jahre belegen eine Zirrhoseprävalenz von 20 und 37% bei AIH-Erstdiagnose [104, 117, 118]. Dabei ist die Zirrhoserate bei symptomatischen Patienten höher (36,2% versus 25,8% [117]). Eine Geschlechterdifferenz besteht nicht (38,8% versus 36,5% [119]). Das Vorliegen einer Leberzirrhose wirkt sich vermutlich im Langzeitverlauf der AIH negativ aus [117, 118, 120, 121].

#### STATEMENT 5

Die Lebensqualität wird sowohl durch die Erkrankung (extrahepatische Begleitphänomene, Folgen einer Leberzirrhose) als auch durch Nebenwirkungen einer immunsuppressiven Therapie beeinträchtigt. Häufig treten depressive Symptome, Angststörungen und Müdigkeit auf.

*Starker Konsens*

#### Kommentar

Schramm et al. 2014 konnten eine hohe Prävalenz für depressive Symptome und Angststörungen bei Patienten mit AIH feststellen (ca. 10% [122]). Eine niederländische Studie, die 142 Patienten mit AIH einschloss, zeigte zusammenfassend eine schlechtere Lebensqualität im Vergleich zu gesunden Kontrollpatienten, wobei sich dies nicht von anderen chronischen Lebererkrankungen unterschied und die Müdigkeit führend war [123].

Die Therapie mit Kortikosteroiden beeinträchtigt die Lebensqualität speziell durch Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, Stimmungsschwankungen, muskuläre Schwäche, Bluthochdruck und Schlafstörungen [124]. Langfristig droht die Gefahr der Osteoporose. Relevante Nebenwirkungen führen bei ca. 13% zu einer (vorzeitigen) Beendigung der Steroidtherapie [125]. Bei entsprechender Indikation kann der Einsatz von Budesonid mit weniger steroidspezifischen Nebenwirkungen einhergehen [124].

#### EMPFEHLUNG 12

Die Diagnose einer AIH soll in der Zusammenschau klinischer, laborchemischer und histologischer Befunde gestellt werden.

*Starke Empfehlung, Konsens*

#### STATEMENT 6

Scoringssysteme können die Diagnosestellung unterstützen.

*Empfehlung offen, Konsens*

#### Kommentar

Die auf Ausschlussdiagnostik beruhende Sicherung einer AIH ist nicht einfach, da bis heute ein beweisender diagnostischer Test fehlt. Durch die Internationale Autoimmune Hepatitis-Gruppe (IAHG) wurden die diagnostischen Charakteristika Geschlecht, Transaminasen, IgG, Autoantikörper, negative Virusserologie, Medikamente, Alkohol, HLA, Histologie, Komorbidität und Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie in einem (revidierten) diagnostischen Score zusammengeführt [15]. Er ermöglicht eine Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer AIH (► **Tab. 3**). Dieser Score wurde zuletzt von Hennes et al. auf die Parameter Histologie, IgG, Autoantikörper und Fehlen einer Virushepatitis, den „simplified Score“, vereinfacht und validiert (► **Tab. 4**). Sensitivität und Spezifität der beiden Scores werden in den meisten Validierungsstudien als vergleichbar eingestuft, wobei Untersuchun-

► **Tab. 3** Score der Internationalen Autoimmune Hepatitis Gruppe.

Geschlecht weiblich	+2
AP: AST Ratio	
▪ >3	-2
▪ <1,5	+2
γ-Globulin oder IgG über Normwert	
▪ >2-fach	+3
▪ 1,5- bis 2-fach	+2
▪ 1- bis 1,5-fach	+1
Autoantikörper (ANA, SMA oder LKM1)	
▪ >1: 80	+3
▪ 1: 80	+2
▪ 1: 40	+1
▪ <1: 40	0
AMA > 1: 40	-4
Hepatitismarker (HBsAg, anti-HCV)	
▪ positiv	-3
▪ negativ	+3
Medikamentenanamnese	
▪ positiv	-4
▪ negativ	+1
Alkoholkonsum	
▪ <25 g/d	+2
▪ >60 g/d	-2
Andere Autoantikörper (Anti-SLA/LP, LC1, Actin, pANCA)	+2
HLA-DR3 oder -DR4	+1
Andere Autoimmunerkrankungen (Patient oder Familie)	+2
Leberhistologie	
▪ Interface-Hepatitis	+3
▪ Lymphoplasmazelluläre Infiltrate	+1
▪ Rosetten	+1
▪ Keine der obigen Veränderungen	-5
▪ Gallengangveränderungen	-3
▪ Andere Veränderungen	-3
Therapieerfolg	
▪ Vollständig	+2
▪ Rezidiv nach Absetzen	+3
<b>Diagnose einer AIH</b>	
Vor Therapie	
▪ „definitive“ AIH	> 15 Punkte
▪ „wahrscheinliche“ AIH	10 – 15 Punkte
Nach Therapie	
▪ „definitive“ AIH	> 17 Punkte
▪ „wahrscheinliche“ AIH	12 – 17 Punkte

► **Tab. 4** Verkürzter AIH-Diagnose-Score nach Hennes 2008.

Variable	Cut-off	Punkte
ANA oder SMA	≥ 1:40	1 <sup>1</sup>
ANA oder SMA	≥ 1:80	2 <sup>1</sup>
oder LKM	≥ 1:40	
oder SLA/LP	positiv	
IgG	>Normwert	1
	> 1,1 × Normwert	2
Leberhistologie	passend zu AIH	1
	AIH-typisch	2
Ausschluss einer viralen Hepatitis	Ja	2
Ergebnis/Score	≥ 6: AIH wahrscheinlich	
	≥ 7: AIH	

<sup>1</sup> Maximale Punktzahl für alle Antikörper: 2.

gen dem „simplified score“ eine etwas höhere Spezifität attestieren bei allerdings geringerer Sensitivität, was weiterer Validierung bedarf [126 – 132]. (Flussdiagramm der Diagnostik der AIH: ► **Abb. 1**)

### EMPFEHLUNG 13

In der Initialdiagnostik einer AIH soll ein abdomineller Ultraschall durchgeführt werden.  
*Starke Empfehlung, starker Konsens*

### Kommentar

Als allgemein verfügbare, kosteneffiziente und nichtinvasive Modalität ist der abdominelle Ultraschall in der Lage, Leberparenchymveränderungen, eine hiläre Lymphadenopathie und andere Ursachen der Leberschädigung (z. B. eine intra- oder extrahepatische Gallenwegerweiterung, Tumoren oder Gefäßthrombosen) auszuschließen [133]. Abdominelle Lymphknoten sind in 40 – 90 % der Patienten mit AIH darzustellen [134, 135]. Es gibt jedoch keine AIH-spezifischen Ultraschallkennzeichen. Die diagnostische Genauigkeit der Diagnose einer Zirrhose im B-Bild-Ultraschall liegt bei 78 – 88 % und kann durch die Kombination mit der Scherwellenelastografie verbessert werden [136, 137].

### STATEMENT 7

Ein Therapieansprechen auf Steroide kann ein Hinweis für eine AIH sein, ist jedoch nicht beweisend.  
*Starker Konsens*

### Kommentar

Kortikosteroide zeigen eine hohe Effektivität bei der Kontrolle der entzündlichen Aktivität einer AIH, beweisen aber nicht ihr Vorliegen, da dies auch bei anderen Lebererkrankungen, z. B. toxischen Leberschäden, beobachtet wird [138]. In 7 % werden überdies steroidrefraktäre Verläufe der AIH beobachtet [139], was eine Überprüfung der Diagnose einer AIH erfordert. Das Therapieansprechen wird im Scoringssystem der IAIHG als Kriterium der AIH gewertet, im vereinfachten AIH-Score findet es keine Anwendung [15, 140].

Darüber hinaus besteht eine diagnostische Unsicherheit bei der Unterscheidung zwischen medikamentös-toxischer Leberschädigung (DILI) und der AIH, die beide immunvermittelt auftreten können und daher Ähnlichkeiten aufweisen. Neben den beiden Diagnosen AIH und DILI können verschiedene Mischbilder auftreten [138, 141].

- Patienten mit bekannter AIH können ein DILI entwickeln.
- Eine subklinische oder okkulte AIH kann durch Medikamente demaskiert werden („drug-induced AIH“, DIAIH).
- Ein Medikament kann eine immunvermittelte Leberschädigung auslösen, die klinisch nicht von einer AIH zu unterscheiden ist („immune-mediated DILI“).

Die Anamnese ist zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung wichtig, dabei die Fragen nach einer Medikamenteneinnahme, dem zeitlichen Zusammenhang (eine Einnahme zwischen 5 und 90 Tagen vor dem Beginn des Leberversagens macht einen Zusammenhang wahrscheinlicher) und der Art des Medikaments. Als Auslöser eines immunvermittelten DILI werden insbesondere Minocyclin, Nitrofurantoin, Diclofenac, alpha-Methyl-DOPA, Hydralazin, Statine und TNFalpha-Antagonisten genannt [142]. Unter den TNFalpha-Antagonisten liegen die meisten Fallbeschreibungen für Infliximab vor [143], es sind aber auch Einzelfälle unter Adalimumab und Etanercept beschrieben [144].

Eine zweite DILI-Episode ist selten (1,21 % in einer spanischen Kohorte) und wird in der Regel durch verwandte Medikamente bzw. solche Medikamente ausgelöst, die das gleiche molekulare Ziel angreifen. In der spanischen Kohorte wiesen 4 von 9 Patienten einen „drug-induced AIH“-Phänotyp auf, 2 weitere zeigten weniger eindeutige Hinweise [145].

Patienten mit DIAIH weisen typischerweise keine Zirrhose auf und haben eine günstigere Prognose [142]. In einer Studie konnte die Immunsuppression bei allen 14 Patienten mit DIAIH beendet werden, ohne dass es zu einem Rezidiv kam, während das nur bei 35 % der AIH-Patienten gelang [146].

Die diagnostischen Kriterien der IAIHG [15] enthalten die positive Medikamentenanamnese, während diese bei den vereinfachten Kriterien nicht vorkommt [140]. Beide diagnostischen Scores wurden nicht prospektiv hinsichtlich einer Abgrenzung gegenüber DILI untersucht.

Eine Leberbiopsie kann Hinweise auf die Genese geben, allerdings sind die histologischen Befunde von akuter AIH und DILI überlappend [142].

Histologische Veränderungen, die die Diagnose DILI favorisieren, sind eine portale Neutrophilie und intrazelluläre Cholestase, während das Vorhandensein von Plasmazellen, Rosettenformation und Emperiopolesis eine AIH favorisieren [147]. Weitere Faktoren,

die ein DILI wahrscheinlicher machen, sind Granulombildung, vasculäre Veränderungen wie ein sinusoidales Obstruktionsyndrom [148] und weniger B-Lymphozyten [149]. In einer amerikanischen Studie waren 4 verschiedene Pathologen allerdings nur in 46 % der Fälle gleicher Meinung bezüglich der pathogenetischen Einordnung von Leberhistologien [147].

In einer isländischen Kohorte fanden sich ANA bei 83 % der Patienten mit DIAIH und bei 70 % der Patienten mit AIH, Anti-SMA-Antikörper fanden sich bei 50 % der Patienten mit DIAIH und 45 % der Patienten mit AIH [146].

#### EMPFEHLUNG 14

Zur Sicherung der Diagnose sollte eine Leberbiopsie durchgeführt werden.

*Empfehlung, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 15

Bei der Erstdiagnose einer AIH sollte auch bei klinischem Verdacht auf bereits vorliegenden zirrhotischen Umbau biopsiert werden.

*Empfehlung, Konsens*

#### STATEMENT 8

Nach bereits eingeleiteter Therapie gilt die Aussagekraft der Histologie für die Diagnose einer AIH als eingeschränkt.

*Starker Konsens*

#### Kommentar

Sowohl die revidierten [15] als auch die vereinfachten Diagnosekriterien der IAIHG [140] umfassen die Histologie (► **Abb. 3**). Perkutane und minilaparoskopische Biopsien sind bei sachgerechter Anwendung geeignet und sicher [150, 151]. Bei fulminanter Hepatitis, eingeschränkter Gerinnung und Thrombozytopenie ist der Nutzen einer transjugulären oder minilaparoskopischen Biopsie abzuwägen [152, 153]. Durchführung und Auswertung einer Biopsie dürfen bei klinischem AIH-Verdacht und akuter Präsentation die Einleitung einer Therapie nicht verzögern. Die Histologie ist nach begonnener immunsuppressiver Therapie nur eingeschränkt beurteilbar, die Biopsie soll daher vor Therapiebeginn erfolgen, wobei unklar ist, wie die zeitlichen Abläufe von histologischem und biochemischem Ansprechen sind.

Bei der chronischen AIH finden sich charakteristische, aber keinesfalls spezifische morphologische Befunde, deren Ausprägung im Krankheitsverlauf variiert:

- Interface-Hepatitis
- Emperipolese
- Rosettierung
- panazinäre Entzündung
- plasmazellreiches Infiltrat

- Degeneration der Hepatozyten
- Nekrosen und Regenerationsphänomene
- Fibrose
- Cholangitis
- hepatogene Riesenzellen (s. Kapitel pädiatrische AIH)

Als akute Erstmanifestation einer AIH finden sich oft perivenuläre Nekrosen und eine lobuläre Entzündung.

Die Interface-Hepatitis ist typischerweise bei der AIH nachweisbar und gilt als Kernkriterium. Es finden sich ein lymphozytäres oder lymphoplasmazelluläres Infiltrat in den Portalfeldern, mit Überschreiten der Grenzlamelle, Übergreifen auf das Läppchen, ballonierten Hepatozyten und/oder pyknotischen Einzelzellnekrosen. Auch eine panazinäre Hepatitis als Ausdruck einer starken Entzündungsaktivität mit konfluierenden oder multiazinären Nekrosen kann bei einer chronischen AIH beobachtet werden, allerdings deutlich seltener als eine Interface-Hepatitis. Häufiger findet sich eine panazinäre Hepatitis bei einem akuten Ausbruch einer AIH oder bei AIH-Rezidiv nach Absetzen der Immunsuppression.

Ein plasmazellreiches Infiltrat mit IgG-positiven Plasmazellen an der Grenzzone oder vereinzelt oder in Gruppen in den Läppchen ist ein wichtiger Hinweis für eine AIH. Allerdings spricht das Fehlen (ca. 1/3 der Fälle) von Plasmazellen nicht gegen eine AIH [154].

Bei milder Aktivität oder nach ausgeprägter Schädigung treten Regenerationsphänomene auf, die durch viele kleine, dicht liegende Hepatozyten, eine Verbreiterung der Leberzellbalken und eine sogenannte Rosettenbildung (mehrere Hepatozyten umgeben einen Gallenkanalikus) charakterisiert sind. Duktuläre Proliferate (Neoduktuli) sind regenerative Folge ausgedehnter Nekrosen.

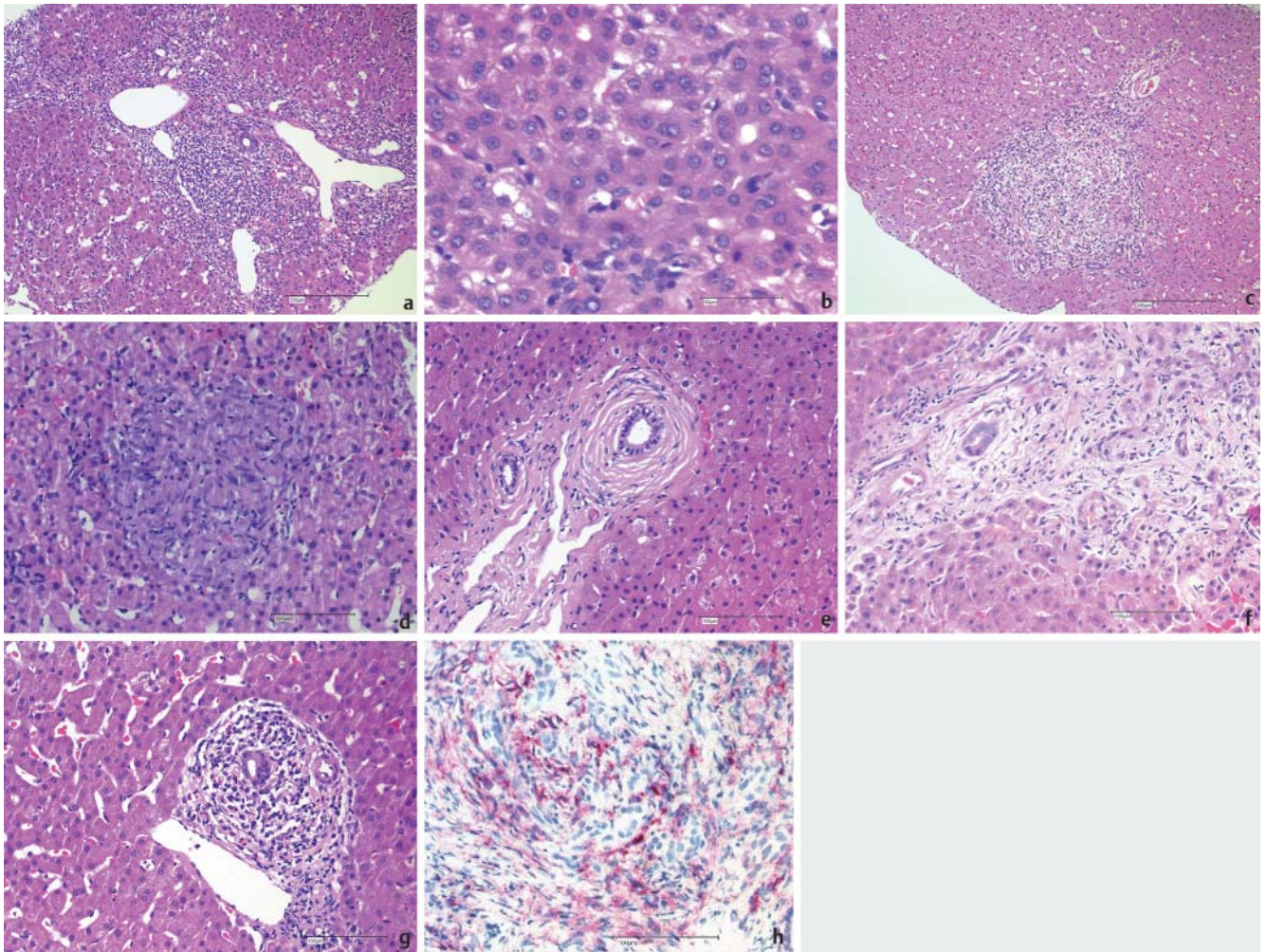
Nekrosen führen darüber hinaus zur zunächst periportalen Fibrose, im weiteren Verlauf zu portoportalen und portozentralen Septen sowie nodulärer Regeneration und schließlich zur Zirrhose.

Die fokale Cholangitis gehört ebenfalls zum morphologischen Spektrum der AIH. Sie tritt in bis zu 12 % als reaktive Cholangitis bei ausgeprägter Portalfeldentzündung auf [155]. Als Emperipolese wird das Hineinwandern von Lymphozyten und Plasmazellen in Hepatozyten bezeichnet.

Im revidierten Diagnosescore der IAIHG [15] werden für die histopathologischen Befunde 3 Punkte vergeben (Interface-Hepatitis, Plasmazellen, Rosettenbildung). Fehlen diese (5 Minuspunkte) oder bei Gallenwegveränderungen (3 Minuspunkte) wird die Diagnose unwahrscheinlicher. Kritisch anzumerken ist, dass Gallengangveränderungen bei akuter AIH (siehe oben) nicht selten sind und dass die AIH zusammen mit der PBC auftreten kann.

In dem vereinfachten AIH-Score [140] werden Interface-Hepatitis, Emperipolese und Rosettenbildung gewertet, wobei alle drei für die Diagnose „AIH-typisch“ erforderlich sind. Als vereinbar mit einer AIH gilt eine chronische Hepatitis mit lymphozytärem Infiltrat ohne alle weiteren typischen Veränderungen. Als atypische Histologie werden Merkmale einer anderen Erkrankung zusammengefasst. Die Biopsie dient über die Diagnosefindung hinaus zur Beurteilung der entzündlichen Aktivität und der Fibrose (Grading und Staging). AIH-eigene Grading- und Stagingklassifikationen existieren nicht, es werden meist die der viralen Hepatitiden





► **Abb. 3** **a** AIH mit portaler und intraazinärer Entzündung, „interface-Aktivität“, regenerativer Hyperplasie Hämatoxylin-Eosin. **b** AIH mit Pseudorosetten Hämatoxylin-Eosin. **c** PBC Stadium I Portale Entzündung mit Gallengangsdestruktion, epitheloidzigen Granulomen Hämatoxylin-Eosin. **d** PBC, Stadium I epitheloidzigen Granulomen Hämatoxylin-Eosin. **e** Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) Periduktale sklerosierende Entzündung „Zwiebelschalen-artig“ Hämatoxylin-Eosin. **f** Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) Frühes Stadium, gallengangs-destruierende Entzündung Hämatoxylin-Eosin. **g** IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC) Gallengangsdestruierende Entzündung mit Eosinophilie Hämatoxylin-Eosin. **h** IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC) IgG4-positive Plasmazellen.

angewendet (z. B. modifizierter Hepatitis-Aktivitätsindex nach Ishak, mHAI (max. 18 Punkte) [156]).

Der Morbus Wilson ist eine wichtige histologische Differenzialdiagnose der AIH.

#### EMPFEHLUNG 16

Jede AIH mit moderater bis starker entzündlicher Aktivität soll behandelt werden.

*Starke Empfehlung, Konsens*

#### EMPFEHLUNG 17

Jeder Patient mit AIH soll regelmäßige, lebenslange Verlaufskontrollen erhalten.

*Starke Empfehlung, Konsens*

#### EMPFEHLUNG 18

In Einzelfällen kann bei Patienten mit geringer entzündlicher Aktivität auf eine immunsuppressive Therapie verzichtet werden.

*Empfehlung offen, Konsens*

## Kommentar

Eine klinisch relevante entzündliche Aktivität liegt histologisch ab einem modifizierten Ishak-Score (mHAI)  $\geq 4-6/18$  Punkte vor [3, 156, 157]. Surrogatparameter für die histologische Aktivität sind erhöhte Aminotransferasen und IgG-Erhöhung. Eine geringe histologische entzündliche Aktivität ist bei nur minimaler Erhöhung der Transaminasen und/oder des IgG bzw. der Gammaglobuline wahrscheinlich, wobei der Grenzwert einer akzeptablen dauerhaften Entzündungsaktivität unklar ist [158] (► **Abb. 1**).

Die immunsuppressive Therapie verlängert das Überleben von Patienten mit AIH [159–161]. Bei moderater entzündlicher Aktivität oder bei nur milder Entzündung in Kombination mit relevanter Fibrose oder anderen prognostisch ungünstigen Risikofaktoren sollte eine immunsuppressive Therapie begonnen werden [124, 162].

Die amerikanischen (AASLD) Leitlinien zur AIH sehen eine alleinige Erhöhung der AST um das Zehnfache der Norm oder um das Fünffache der Norm in Kombination mit einer Erhöhung der Gammaglobuline über das Zweifache der Norm als absolute Therapieindikation an [163]. Diese Grenzwerte sind hoch und wurden in der britischen Leitlinie (BSG) und der aktuellen europäischen Leitlinie (EASL) herabgesetzt (BSG: AST solitär über das Fünffache der Norm und Immunglobuline solitär über das Zweifache der Norm, EASL: mHAI  $\geq 4/18$ ) [3, 162]. Für eine Therapie sprechen in der Praxis auch geringer erhöhte Werte insbesondere bei prognostisch ungünstigen Faktoren wie symptomatischen oder jungen Patienten.

Unklar ist, ob Patienten mit geringer entzündlicher Aktivität ohne Risikofaktoren von einer immunsuppressiven Therapie profitieren. Dafür spricht der natürliche, in der Regel progrediente Verlauf der AIH [164]. Schwankende biochemische Parameter der entzündlichen Aktivität können eine Scheinsicherheit erzeugen [165]. Deshalb kann auch bei geringer Aktivität eine Immunsuppression erwogen werden, um den Patienten vor einem möglichen Schub und einer langsamen Fibroseprogression zu schützen, bis man im zeitlichen Verlauf die Aggressivität und Dynamik der AIH bewerten kann.

Beim Verzicht auf eine Therapie und unter Therapie erscheinen lebenslange Verlaufskontrollen der entzündlichen Aktivität mittels Transaminasen und IgG bzw. Gammaglobulinen und nichtinvasive Verfahren zur Dokumentation der Fibroseprogression sinnvoll. Die Kontrollintervalle für die Laborparameter sollten 3–6 Monate nicht überschreiten, eine nichtinvasive Fibrosebestimmung sollte jährlich erfolgen.

Patienten im Stadium der kompensierten Leberzirrhose müssen darauf hingewiesen werden, dass ein möglicher Schub der AIH ohne immunsuppressive Therapie zu einer irreversiblen Dekompensation führen kann.

## STATEMENT 9

Das Therapieziel sind die Induktion und die Erhaltung einer vollständigen laborchemischen und histopathologischen Remission, um die Progression zur Leberzirrhose zu verhindern. Die laborchemische Remission der AIH ist definiert als vollständige Normalisierung der Transaminasen und des IgG bzw. der Gammaglobuline. Auf histopathologischer Ebene liegt eine Remission bei einem mHAI  $\leq 3$  von 18 Punkten vor.  
*Starker Konsens*

## Kommentar

Das Ziel der immunsuppressiven Therapie der AIH ist eine vollständige laborchemische und histopathologische Remission [3, 162]. Dadurch soll eine Progression der Erkrankung hin zur Leberzirrhose mit der eventuellen Notwendigkeit einer Lebertransplantation verhindert werden.

Eine komplette laborchemische Remission definiert sich als vollständige Normalisierung der Transaminasen und des IgG bzw. der Gammaglobuline [162, 166, 167]. Eine partielle laborchemische Remission liegt vor, wenn die Transaminasen und das IgG bzw. die Gammaglobuline im Rahmen der Remissionsinduktion abgefallen sind, sich dann aber nicht vollständig normalisiert haben (konkurrierende Diagnosen ausgeschlossen). Auf histopathologischer Ebene ist der vollständige Rückgang der Interfaceaktivität als Remission zu werten und drückt sich in einem modifizierten Ishak-Score  $\leq 3/18$  Punkte aus [156, 164]. Die histopathologische Remission weist eine Latenz von einigen Monaten gegenüber der laborchemischen Remission auf [168]. Eine Normalisierung der Transaminasen impliziert nicht in allen Fällen einen vollständigen Rückgang der histopathologischen Inflammation [169].

## EMPFEHLUNG 19

Die Standardtherapie der AIH besteht in der Erstlinie aus Predniso(lo)n und Azathioprin.  
*Empfehlung, Konsens*

## EMPFEHLUNG 20

Zur Remissionsinduktion sollte Predniso(lo)n eingesetzt werden.  
*Empfehlung, Starker Konsens*

## EMPFEHLUNG 21

Bei Patienten ohne Zirrhose kann stattdessen Budesonid eingesetzt werden.  
*Empfehlung offen, Konsens*



#### EMPFEHLUNG 22

Azathioprin sollte frühzeitig innerhalb der Remissionsinduktion begonnen werden.

*Empfehlung, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 23

Unter Azathioprin sollen mögliche Nebenwirkungen wie Blutbildveränderungen und Hepatotoxizität beachtet werden.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 24

Die Steroide sollten unter Überwachung des Therapieerfolgs möglichst komplett innerhalb von 6 – 12 Monaten ausgeschlichen werden.

*Empfehlung, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 25

Budesonid kann bei Patienten ohne Leberzirrhose als Erhaltungstherapie in Kombination mit Azathioprin eingesetzt werden.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

Der Einsatz von Budesonid zur Erhaltungstherapie sollte insbesondere erwogen werden, wenn Steroide nicht komplett ausgeschlichen werden können oder ein besonderes Risiko für steroidbedingte Nebenwirkungen besteht.

*Empfehlung, Starker Konsens*

#### Kommentar

Die Kortikoidtherapie senkt die Letalität der AIH [159]. Prednison und Prednisolon sind in der Therapie als gleichwertig anzusehen. In den aktuellen Leitlinien werden zwei Strategien zur Remissionsinduktion als gleichwertig vorgeschlagen: Monotherapie mit Predniso(lo)n (60 mg/d) oder Kombinationstherapie aus Predniso(lo)n (30 mg/d) plus Azathioprin (50 mg/d) [3, 124, 162]. Gegenüber der Predniso(lo)n-Monotherapie hat die initiale Kombinationstherapie weniger (steroidbedingte) Nebenwirkungen bei vergleichbarer Wirksamkeit; eine Azathioprin-Monotherapie ist in der Remissionsinduktion nicht ausreichend wirksam [161]. Grundsätzlich ist auch eine Remission mit einer langfristigen Steroid-/Kombinationstherapie ohne vollständiges Steroideausschleichen möglich. Für das Steroideausschleichen gibt es keine belastbare Studienlage; es reflektiert aber die Sorge um langfristige Steroidnebenwirkungen und wird in vielen Zentren so praktiziert. Die in den amerikanischen und britischen Leitlinien vorgeschlagene Predniso(lo)n-Dosierung (30 mg/d) für die Kombinationstherapie bedingt allerdings eine relativ lange Therapiedauer bis zur vollständigen Remission von meist 12 Monaten [124, 170]. Durch

höhere Predniso(lo)n-Dosierungen bis zu 1 mg/kg KG pro Tag in der Kombinationstherapie werden schnellere Ansprechraten erreicht, und die benötigte Gesamtsteroiddosis ist bei schnellerem Ausschleichen geringer [171]. Obwohl nicht durch prospektive Studien belegt ist, dass ein schnelleres Therapieansprechen patientenrelevante Endpunkte verbessert, erscheinen hohe initiale Predniso(lo)n-Gaben auch in der Kombination mit Azathioprin mit dem Ziel der schnellen Remissionsinduktion gerechtfertigt. AIH-Patienten sollten daher mit Predniso(lo)n in Kombination mit Azathioprin als Erstlinientherapie behandelt werden [3]. Die Predniso(lo)n-Gabe sollte initial mit 0,5 – 1 mg/kg KG erfolgen, Azathioprin sollte einschleichend begonnen werden. Die initiale Azathioprin-Dosierung sollte 50 mg/Tag betragen und unter Überwachung möglicher Nebenwirkungen sowie des Therapieansprechens auf 1 – 2 mg/kg KG pro Tag gesteigert werden.

Dabei kann in der Praxis bei neu diagnostizierter AIH zunächst mit 0,5 – 1 mg/kg KG Predniso(lo)n begonnen werden und bei biochemischem Therapieansprechen (Aminotransferasen-Rückgang) nach zwei Wochen mit Azathioprin begonnen werden [3]. Eine Azathioprin-Hepatotoxizität, die bei fortgeschrittener Lebererkrankung häufiger auftreten kann, kann so leichter erkannt werden [172].

In einer in Deutschland koordinierten multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-2b-Studie wurde die Wirksamkeit von Budesonid (9 mg/d) in Kombination mit Azathioprin (1 – 2 mg/kg KG/d) im Vergleich zur konventionellen Kombinationstherapie aus Predniso(lo)n (40 mg/d, Ausschleichen auf 10 mg/d) bei Patienten mit Autoimmuner Hepatitis ohne Leberzirrhose untersucht. Dabei zeigte sich die Wirksamkeit von Budesonid überlegen; zudem waren weniger steroidbedingte Nebenwirkungen zu beobachten [173]. Die Ergebnisse dieser Studie sind wegen der relativ niedrigen, an den seinerzeit publizierten amerikanischen Leitlinien orientierten Predniso(lo)n-Dosierung und des festen Reduktionsschemas im Predniso(lo)n-Arm im Gegensatz zur Budesonidreduktion erst nach Ansprechen diskutiert worden, was am ehesten das schlechte Ansprechen der im Standardarm behandelten Patienten erklärt [173]. Diese Studie belegt aber die Option, Budesonid zur Remissionsinduktion bei nichtzirrhotischen Patienten anstelle von Predniso(lo)n einzusetzen und zeigte ein günstigeres Nebenwirkungsprofil, das sich aus einem hohen hepatischen First-Pass-Effekt des Budesonids mit niedrigen systemischen Kortikosteroidspiegeln ergibt. Daten zur langfristigen Auswirkung auf die Leberhistologie und andere patientenrelevante Endpunkte wie Progression zur Zirrhose, Transplantation und Tod stehen aktuell noch aus. Budesonid sollte nicht bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose angewandt werden, weil dort bei verminderter Metabolisierung in der Leber eine erhöhte Toxizität entstehen kann und Pfortaderthrombosen beschrieben wurden [174, 175].

Darüber hinaus untersuchte diese Phase-2b-Studie auch die Rolle von Budesonid in der Erhaltungstherapie, da nach 6-monatiger Studiendauer mit Predniso(lo)n behandelte Patienten auf Budesonid (6 mg/d) umgestellt wurden, wodurch eine um ca. 40% niedrigere Rate an steroidbedingten Nebenwirkungen über 6 Monate beobachtet wurde [173]. Dies legt nahe, dass Patienten, bei denen Steroide nicht vollständig ausgeschlichen werden können oder die ein besonderes Risikoprofil für steroidbedingte

Nebenwirkungen wie Osteoporose aufweisen, von Budesonid als Erhaltungstherapie zusätzlich zu Azathioprin profitieren könnten.

#### EMPFEHLUNG 26

Das adäquate Ansprechen auf die Therapie sollte durch biochemische Methoden (Normalisierung von Transaminasen und IgG-Serumspiegeln) konsequent überprüft werden.  
*Empfehlung, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 27

Bei fehlendem Ansprechen sollte zum einen die Compliance des Patienten überprüft und zum anderen sollten alternative Differenzialdiagnosen in Erwägung gezogen werden.  
*Empfehlung, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 28

Bei Azathioprinunverträglichkeit kann Mycophenolat-Mofetil oder 6-Mercaptopurin als Therapiealternative angewendet werden.  
*Empfehlung offen, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 29

Bei Patienten mit unzureichendem Therapieansprechen können entweder Dosiserhöhungen von Predniso(lo)n und Azathioprin oder alternative immunsuppressive Medikamente eingesetzt werden.  
*Empfehlung offen, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 30

Bei gleichzeitigem Vorliegen einer PBC bzw. PSC („Overlap“) erfolgt zusätzlich zur Immunsuppression eine Therapie entsprechend der Empfehlung der Abschnitte PBC bzw. PSC.  
*Empfehlung, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 31

Komplementäre Therapien haben keinen gesicherten Stellenwert in der Therapie der autoimmunen Hepatitis und sollen keinesfalls den Beginn einer effektiven immunsuppressiven Therapie verzögern.  
*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

#### Kommentar

Die Mehrzahl der Patienten erreicht durch eine Kombinationstherapie aus Steroiden und Azathioprin eine laborchemische Remission [3]. Umgekehrt zeigt sich ein unzureichendes Therapieansprechen durch eine fehlende oder sehr verzögerte Normalisierung der Aminotransferasen unter Therapie und geht mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen einher [121, 167]. Ein fehlendes initiales Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie ist nur bei ca. 10 % der Patienten zu erwarten. In diesen Fällen, ist die Therapieadhärenz oder das Vorliegen einer anderen (oder zusätzlichen) Lebererkrankung, ggfs. auch durch histologische Sicherung, zu prüfen (siehe Abschnitt *Diagnostik*).

Wenn Azathioprin aufgrund von Nebenwirkungen nicht toleriert wird bzw. nicht auf die notwendige effektive Dosierung gesteigert werden kann, kann Mycophenolat-Mofetil (typische Dosierung 2 g/d, verteilt auf zwei Einzeldosen) als therapeutische Alternative eingesetzt werden [176, 177]. Allerdings wird berichtet, dass auch unter Mycophenolat-Mofetil bis zu einem Drittel der Patienten wegen Nebenwirkungen die Therapie umstellen muss [178]. Mycophenolat-Mofetil wurde auch als Alternative zu Azathioprin in der Induktionstherapie eingesetzt [179]. 6-Mercaptopurin kann eine kostengünstige therapeutische Alternative bei Azathioprinunverträglichkeit darstellen [180, 181] und ist im Gegensatz zu Mycophenolat-Mofetil nicht mit einem relevanten teratogenen Potenzial behaftet.

*Initiales Nichtansprechen:* In diesem Fall sollte neben einer hochdosierten intravenösen Steroidtherapie eine Listung zur Lebertransplantation erwogen werden [182, 183]. Bei Patienten mit stabiler Leberfunktion, aber fehlendem bzw. sehr langsamem Ansprechen auf die initiale Standardtherapie empfehlen die Leitlinien zunächst eine Dosiserhöhung von Predniso(lo)n (60 mg/d über einen Monat oder kurzfristig eine höhere Predniso(lo)n-Dosis) und Azathioprin (2 mg/kg KG täglich), sofern dies toleriert wird [3, 163]. Patienten, die initial mit Budesonid behandelt wurden und darauf unzureichend ansprechen, sollten statt Budesonid Predniso(lo)n in Induktionsdosis erhalten [184].

*Fehlendes Ansprechen:* Gelingt mit der oben definierten Standardtherapie die Remission nur partiell oder zeigt sich ein steroidabhängiger Verlauf mit Dosen  $\geq 20$  mg Predniso(lo)n/d, können Immunsuppressiva aus der Rheumatologie und Transplantationsmedizin, oft als Kombinationstherapie, erfolgreich eingesetzt werden. Diese Therapien sind individualisiert einzusetzen und sollten mit einem erfahrenen Zentrum abgesprochen werden. Die einsetzbaren Wirkstoffe weisen ein relevantes Nebenwirkungsprofil (z. B. Infektionen, Blutbildveränderungen, metabolische Störungen, Malignomrisiko) auf und wurden nur in kleinen retrospektiv analysierten Fallserien mit sehr heterogenen Patientenkollektiven untersucht [185].

Calcineurininhibitoren werden nur bei therapierefraktärer AIH eingesetzt; Ciclosporin A (Dosierung meist 2–3 mg/kg KG) [186, 187] oder Tacrolimus (Dosierung meist 1–6 mg/d) [181, 188–190] können eine Remission induzieren; dies ist auch für Methotrexat [191] berichtet. Die mTOR-Inhibitoren Sirolimus und Everolimus sind bei therapierefraktärer autoimmuner Hepatitis bereits erfolgreich an Zentren eingesetzt worden [192, 193].

In sehr schwierigen Fällen kann auch die Gabe eines Anti-TNFalpha-Antikörpers erwogen werden mit dem möglichen

Vorteil einer überwachten Medikamentengabe. Ein mögliches Therapieschema besteht aus Infliximab (5 mg/kg zu Beginn, Woche 2 und Woche 6, anschließend alle 4–8 Wochen nach Ansprechen) über mindestens 6 Monate [194]. Diese „Rescuetherapieoption“ ist allerdings nicht unumstritten, da unter Infliximabgabe auch Fälle der Induktion einer AIH beschrieben wurden. Daneben wurde auch der Anti-CD20-Antikörper Rituximab erfolgreich in einzelnen Patienten mit AIH als „Rescuetherapie“ eingesetzt [195]. Inzwischen wurde auch Budesonid als Zweitlinientherapie untersucht, ohne dass eine abschließende Empfehlung gegeben werden kann [196].

Aufgrund der insgesamt heterogenen Datenlage kann derzeit keine klare Präferenz für eine der möglichen Zweitlinientherapien gegeben werden. Wenn kein komplettes biochemisches Therapieansprechen erzielt werden kann, sollte die Therapie gewählt werden, unter der bei möglichst wenigen Nebenwirkungen die maximale mögliche Krankheitskontrolle erreicht werden kann.

Ursodeoxycholsäure (UDCA) sollte zusätzlich zur immunsuppressiven Therapie eingesetzt werden, wenn beim Patienten neben der autoimmunen Hepatitis auch Zeichen der PBC vorliegen („Overlap-Syndrom“, siehe dort).

Für eine Wirksamkeit komplementärer Therapieansätze gibt es bislang keine Evidenz. Eine Verzögerung oder Verhinderung der Standardtherapie durch diese Ansätze muss vermieden werden.

#### EMPFEHLUNG 32

Bei der AIH sollte keine routinemäßige Verlaufsbioptie zur Evaluation des Therapieansprechens erfolgen.

*Empfehlung, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 33

Eine Verlaufsbioptie kann bei Patienten mit AIH und fehlendem bzw. verzögertem Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie zur Beurteilung der Krankheitsaktivität als Hinweis auf voranschreitende Fibrose sowie zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen erfolgen.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 34

Eine Verlaufsbioptie kann bei Patienten mit autoimmuner Hepatitis und langer (typischerweise mindestens zweijähriger) stabiler biochemischer Remission erfolgen, um die Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall nach Absetzen der Therapie abzuschätzen.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

#### Kommentar

In Fällen einer schwierigen histologischen Diagnose kann eine Verlaufsbioptie zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und zum

Ausschluss von Differenzialdiagnosen sinnvoll sein. Dabei kann eine Minilaparoskopie zusätzliche Informationen liefern und sollte daher (sofern verfügbar) erwogen werden [197].

Besteht unter immunsuppressiver Monotherapie eine langjährige stabile biochemische Remission (typischerweise zwei Jahre) und wird ein Absetzen der immunsuppressiven Therapie erwogen (siehe Empfehlungen zur *Therapiedauer*), kann eine Verlaufsbioptie zur Abschätzung des Rückfallrisikos dienen [3, 157]. Patienten mit histologischen Zeichen einer fortbestehenden Nekroinflammation haben ein sehr hohes Rückfallrisiko [169].

#### EMPFEHLUNG 35

Erwachsene Patienten mit einer Steroidtherapie sollten eine Osteoporoseprophylaxe gemäß den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie des Dachverbandes Osteologie (DVO) erhalten.

*Empfehlung, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 36

Eine Knochendichtemessung kann zum Monitoring oder als Ausgangsbefund bei AIH-Patienten durchgeführt werden.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

#### Kommentar

Da qualitativ hochwertige Daten zur Osteoporose unter der (häufig zeitlich begrenzten) Steroidtherapie bei AIH nicht verfügbar sind, können spezifische Empfehlungen zur Osteoporoseprophylaxe nicht gegeben werden. Zur Prophylaxe (und Therapie) der Osteoporose liegt in Deutschland eine S3-Leitlinie des Dachverbandes Osteologie vor, die formal erst Patienten ab dem 60. Lebensjahr betrachtet. Diese Leitlinie ist über die AWMF nicht erhältlich, sondern nur über die Webseite des DVO ([http://www.dv-osteologie.org/dvo\\_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014](http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014), letzter Zugang 31.10.2015). Da eine abweichende Behandlung jüngerer Patienten weder durch Daten gestützt noch praktisch sinnvoll ist, wird eine Anwendung der Empfehlungen dieser Leitlinie für alle AIH-Patienten empfohlen. Eine Prophylaxe mit Vitamin D und ggf. Calcium wird in dieser Leitlinie allgemein ab einer Dosis von 7,5 mg Predniso(lo)n/die empfohlen. Risikopatienten (z. B. T-Score  $-1,5$  oder weniger oder manifeste Osteoporose) sollten auch bei niedrigerer Dosis behandelt werden, bzw. es soll eine spezifische Osteoporosetherapie (z. B. Bisphosphonate) zum Einsatz kommen (Leitlinie und [162]). Weitere Risikofaktoren spezifiziert die Leitlinie des Dachverbandes Osteologie. Der Stellenwert einer Osteodensitometrie vor oder unter Therapie ist (zumindest bei Nicht-Osteoporose-Patienten) unklar.

#### EMPFEHLUNG 37

Patienten, die mit Azathioprin behandelt werden, sollten Blutbildkontrollen erhalten.

*Empfehlung, Mehrheitliche Zustimmung*

**EMPFEHLUNG 38**

Eine TPMT-Aktivitätsbestimmung wird nicht allgemein empfohlen.

*Empfehlung, Starker Konsens*

**Kommentar**

Azathioprin verursacht v. a. hämatologische (Zytopenie, insbesondere Neutropenie) und gastrointestinale (Übelkeit, Erbrechen, Pankreatitis) Nebenwirkungen. Regelmäßige laborchemische (Blutbild initial alle 1–2 Wochen, später alle 3 Monate) und klinische Verlaufskontrollen werden allgemein empfohlen [124, 162].

Eine routinemäßige TPMT-Bestimmung vor Azathioprintherapie wird nicht empfohlen, da nur ca. 0,3–0,5% der Bevölkerung sehr niedrige Aktivitäten aufweisen [198] und die Vorhersagewahrscheinlichkeit einer Leukopenie durch die TPMT-Typisierung begrenzt ist [199–202]. Zudem kommen nur relativ niedrige Azathioprin Dosen von 50–100 mg/die zum Einsatz. Eine TPMT-Bestimmung kann bei Zytopenien vor oder unter Therapie sowie bei sehr hohen erforderlichen Azathioprin Dosen durchgeführt werden [124, 162].

Eine Thiopurinmetabolitenbestimmung kann bei fehlendem Ansprechen auf eine Azathioprin- oder Mercaptopurinstandardtherapie sinnvoll sein, auch um die Therapieadhärenz zu prüfen [203]. Eine mittlere Thioguaninnukleotidkonzentration von  $> 220 \text{ pmol}/8 \times 10^8$  Erythrozyten war in einer Studie zwar mit einer hohen Remissionsrate assoziiert, es lässt sich daraus aber bisher keine Möglichkeit der Dosissteuerung ableiten [202].

**EMPFEHLUNG 39**

Eine fulminant verlaufende AIH liegt vor, wenn Lebersyntheseparameter (z. B. INR, Faktor V, Prothrombinaktivität) ohne andere erkennbare Ursache eingeschränkt sind und eine Enzephalopathie besteht. In diesem Fall sollen Patienten sofort in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

**EMPFEHLUNG 40**

Ein zeitlich begrenzter Therapieversuch mit hochdosierten intravenösen Steroiden kann je nach klinischer Situation (insbesondere unter Beachtung des Infektionsrisikos) versucht werden.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

**Kommentar**

Es existiert keine einheitliche Definition der fulminanten AIH; zum Teil wird eine INR  $> 1,5$  [183] oder die Präsenz einer Enzephalopathie [204] als Definitionskriterium gefordert.

Eine akute schwere (fulminante) AIH tritt in etwa 6% der Fälle auf und ist zudem häufig schwieriger differenzialdiagnostisch von

anderen Ursachen abzugrenzen [204]. In einer aktuellen Studie mit 96 Patienten wurde bei 11% ein fataler Endpunkt erreicht (Tod oder Lebertransplantation), wobei insbesondere Patienten mit einer Prothrombinaktivität unter 40% oder einer INR  $\geq 1,5$  gefährdet waren [205]. Prinzipiell sollten daher die klassischen Scores des akuten Leberversagens angewendet werden (Clichy-Score, King's College Score) und die Patienten, die diese Scores erfüllen, sofort in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden. Wenn zeitlich und vonseiten der Leberfunktion vertretbar, sollte rasch ein Therapieversuch mit hohen Dosen Prednison (10 mg/die, mind. 60 mg/die, mind. 1 mg/kg KG) durchgeführt werden, wengleich die Effizienz dieser Therapie unklar bleibt [204, 206]. Bei fehlendem Ansprechen innerhalb von 2 Wochen oder Verschlechterung des MELD-Scores nach 7 Tagen ist die Lebertransplantation indiziert [204, 207]. Das Vorhandensein einer Enzephalopathie oder eines hohen MELD-Scores um 30 ist prognostisch ungünstig, während eine frühe Steroidtherapie nach Diagnosestellung eine günstige Prognose anzeigt [208, 209].

**EMPFEHLUNG 41**

Schwangere AIH-Patientinnen sollen während und insbesondere auch direkt nach der Schwangerschaft engmaschig betreut und überwacht werden.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

**EMPFEHLUNG 42**

Azathioprin kann in der Schwangerschaft (unter Abwägung der Nebenwirkung und Toxizität für den Fetus) eingesetzt werden. Azathioprin ist in der Schwangerschaft nicht zugelassen, kann aber wegen des hohen Rezidivrisikos und des wahrscheinlich nicht vorhandenen Missbildungsrisikos während der Schwangerschaft weitergegeben werden.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

Die Patientinnen sind hierüber aufzuklären.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

**Kommentar**

Schwangerschaften bei Patientinnen mit AIH sind Risikoschwangerschaften mit einem relevanten Frühgeburtsrisiko um 20% [210], das allerdings nicht höher ist als bei anderen chronisch erkrankten Frauen [211]. Patientinnen mit Zirrhose, schlechter Krankheitskontrolle oder fehlender Therapie vor der Schwangerschaft haben hohe Komplikationsraten während und nach der Schwangerschaft [210] und sollten besonders beraten und engmaschig überwacht werden.

Azathioprin ist wegen potenzieller teratogener Schäden im Tierversuch während der Schwangerschaft nicht zugelassen. Es gibt jedoch bislang keine Hinweise dafür, dass die relativ niedrigen bei der AIH eingesetzten Azathioprin Dosen mit einer erhöhten Missbildungsrate beim Menschen assoziiert sind [212–215]. Aufgrund der hohen Schubrate während und insbesondere nach der Schwangerschaft [213, 216, 217] sollte daher die Therapie mit

Azathioprin nach Möglichkeit nicht abgesetzt werden [162]. Die Gabe von Azathioprin während der Schwangerschaft sollte mit der Patientin ausführlich besprochen werden (off-label); falls das Medikament doch pausiert wird, sind eine Steroidmedikation während der Schwangerschaft und ein Wiederbeginn der Azathiopringabe nach Geburt sinnvoll. Stillen unter Azathioprineinnahme waren nicht mit kindlichen Nebenwirkungen assoziiert [218]. Mycophenolat-Mofetil soll wegen seiner Teratogenität nicht in der Schwangerschaft eingesetzt werden [162].

Nach Entbindung sollte entweder engmaschig überwacht werden oder eine prophylaktische Erhöhung der Steroiddosis erfolgen, um einem postpartalen Schub (Risiko ca. 50%) rechtzeitig begegnen zu können.

#### EMPFEHLUNG 43

Die Erhaltungstherapie sollte nach Erreichen einer Remission für mindestens 2 Jahre fortgeführt werden. Für die meisten Patienten ist die Therapie eine Dauertherapie.

*Empfehlung, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 44

Ein Auslassversuch dieser Erhaltungstherapie sollte frühestens 2 Jahre nach Erreichen einer vollständigen biochemischen Remission (vorzugsweise unter Monotherapie) unternommen werden.

*Empfehlung, Starker Konsens*

Dabei kann eine vorherige Leberbiopsie durchgeführt werden, um das Rückfallrisiko abzuschätzen.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

#### Kommentar

Die Erhaltungstherapie sollte mit Azathioprin allein oder in Kombination mit der niedrigsten wirksamen Dosis Predniso(lo)n bzw. (bei nichtzirrhotischen Patienten) Budesonid erfolgen. Für Budesonid liegen nur Daten zur Erhaltungstherapie mit 6 mg für 6 Monate vor. Es ist also unklar, inwieweit eine darüber hinausgehende Dosisreduktion noch wirksam bleibt. In Analogie zu systemisch wirksamen Steroiden kann eine weitergehende Dosisreduktion auf 3 mg erwogen werden.

Ein Rückfall nach Absetzen der remissionserhaltenden Therapie (insbesondere bei Kombinationstherapien) ist häufig (bis zu 90% [219]), allerdings wurde in dieser Studie nur bei wenigen Patienten der IgG-Spiegel vor Absetzen der Therapie bestimmt. Für einen Auslassversuch kommen Patienten infrage, die mind. 2 Jahre in laborchemischer Remission (normale Transaminasen und IgG) unter einer Standardtherapie, vorzugsweise einer immunsuppressiven Monotherapie, sind [3, 163].

Der Nachweis einer histologischen Remission in einer Leberbiopsie vor einem Auslassversuch kann helfen, Patienten mit einer persistierenden histologischen inflammatorischen Aktivität zu identifizieren, die fast ohne Ausnahme einen Rückfall nach Absetzen der Therapie erleiden [220]. In einer aktuellen Studie wurde in

einem AIH-Kollektiv mit biochemischer Remission über mind. 2 Jahre unter Monotherapie eine Rückfallrate von 46% berichtet; niedrig normale Werte der ALT und des IgG (< 12 g/l) unter Therapie stellten dabei Prädiktoren eines erfolgreichen Therapieauslasses dar [221]. Die Hälfte der Patienten wurde in dieser Studie vor der Entscheidung zur Therapiepause biopsiert, die Rückfallrate war bei den biopsierten und auch in histologischer Remission befindlichen Patienten (definiert als mHAI  $\leq 3/18$  Punkten) gleich. Der prädiktive Wert einer Leberbiopsie vor Therapiepause ist nicht eindeutig gesichert [3, 124, 162]. Daher kann sie den Patienten zwar angeboten, aber nicht zur Voraussetzung für einen Auslassversuch gemacht werden.

Patienten sollten darüber informiert werden, dass ein Rückfall der Erkrankung auch Jahre nach erfolgreichem Absetzen möglich und somit eine lebenslange Überwachung erforderlich ist [222]. Ob unter Nicht-Standard-Therapie ein Auslassversuch erfolgreich sein kann, ist unklar.

Bei Kindern scheint der Auslassversuch nach längerer Immunsuppression mit biochemischer Remission mit einer höheren Erfolgsrate assoziiert zu sein, insbesondere bei AIH1 [223].

#### STATEMENT 10

Die AIH geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher.

Angaben zur Prognose der unbehandelten AIH basieren auf historischen Kollektiven. Eine immunsuppressive Therapie führt zu einer Verbesserung der Prognose.

*Starker Konsens*

#### Kommentar

In Bezug auf die Ausprägung und Prävalenz der Erkrankung bestehen regional und ethnisch große Unterschiede [204, 224]. Patienten mit AIH haben im Vergleich zu einer europäischen Referenzpopulation eine erhöhte Mortalität [120, 121].

Für die Mehrzahl der Patienten hat die Erkrankung eine gute Prognose, die im Wesentlichen vom Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie bestimmt wird [225, 226]. Das Risiko der Progression zur Zirrhose ist bei Patienten, die kein anhaltendes Therapieansprechen haben, erhöht (38% versus 4%) [227].

Daten zur Prognose der nicht behandelten AIH leiten sich aus Studien ab, die vor dem Einsatz von Immunsuppressiva und der Abgrenzung gegenüber der chronischen Hepatitis C durchgeführt wurden. In einer 1980 veröffentlichten, plazebokontrollierten Therapiestudie mit Predniso(lo)n konnte durch die Therapie das Zehnjahresüberleben von 27% bei unbehandelten Patienten auf 63% in der Behandlungsgruppe verbessert werden [160]. In dieser frühen Studie war die Mortalität innerhalb der ersten 6 Monate am höchsten. Bis zu 50% der unbehandelten Patienten entwickeln innerhalb von 15 Jahren eine Leberzirrhose [228]. Auch in einer jüngeren dänischen populationsbasierten Studie zeigte sich, dass die Mortalität im ersten Jahr am höchsten ist (6-fach im Vergleich zur Referenzpopulation), aber auch im weiteren Verlauf noch 2-fach erhöht bleibt [120]. Die kumulative Zehnjahresmortalität lag bei 26,4% (95%-Konfidenzintervall 23,7 – 29,1), und 38,6%



der Todesfälle waren auf die Lebererkrankung zurückzuführen, einschließlich des Auftretens eines HCC bei 3,6% der Patienten [120]. Zusätzlich bestehende Lebererkrankungen und Alkoholkonsum können den Progress beschleunigen. In einer Kohortenstudie kam es durch die Therapie bei 93% Patienten zu einer Normalisierung der Aminotransferasen [121]. Das Gesamtüberleben in dieser Untersuchung betrug bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 9,4 Jahren 82% nach 10 Jahren und 48% nach 20 Jahren [121]. Die Mortalität von Patienten mit AIH kann durch den MELD-Score vorhergesagt werden [139].

Patienten, die gleichzeitig Zeichen einer PBC oder PSC aufweisen, haben eine schlechtere Prognose [229, 230].

Die Leberzirrhose führt bei AIH zu einer erhöhten leberassoziierten und Gesamtmortalität. Das Zehnjahresüberleben von Patienten mit Zirrhose beträgt 67% im Vergleich zu 94% bei Patienten ohne Zirrhose [117, 167]. Auch unter einer immunsuppressiven Therapie kann eine Leberzirrhose entstehen. Dies tritt häufiger bei langem Verlauf der Erkrankung, rezidivierenden Entzündungsschüben bzw. im höheren Alter ein. In einem europäischen Kollektiv betrug die Rate der Zirrhoseentstehung 34% nach 20 Jahren [121]. Patienten mit einer Leberzirrhose weisen neben den leberassoziierten Komplikationen auch ein erhöhtes Risiko für infektiöse Komplikationen unter immunsuppressiver Therapie auf [183]. Trotzdem kann die immunsuppressive Therapie auch im Stadium der fortgeschrittenen Zirrhose eine Stabilisierung der Leberfunktion bewirken [203].

Männliches Geschlecht ist mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert [120].

Hingegen sind erhöhte Leberwerte bei normaler Syntheseleistung und fehlender Zirrhose bei Erstdiagnose mit einer günstigen Prognose assoziiert, da diese Patienten in der Regel sehr gut auf eine Therapie ansprechen [203].

Die AIH weist eine starke genetische Prädisposition auf, und es liegt eine Assoziation mit gut definierten humanen Leukozytenantigenen (HLA) vor. Die AIH Typ 1 ist mit HLA-DRB1, -DR3 (DRB1\*0301) und -DR4 (DRB1\*0401) assoziiert, wohingegen AIH Typ 2 mit HLA-DR7 (DRB1\*0701) und -DR3 (DRB1\*0301) assoziiert ist [231]. Bei Vorliegen von DRB1\*0701 kommt es zu einem aggressiveren klinischen Verlauf mit ungünstigerer Prognose [232].

Weitere mögliche Prognosefaktoren sind SLA/LP-Autoantikörper und Antikörper gegen Ribonucleoprotein/Sjögren Syndrom A (anti-Ro/SSA), bei denen der Verlauf aggressiver, eine Zirrhose, die Mortalität und eine Lebertransplantation wahrscheinlicher sind (s. Kapitel serologische Diagnostik) [233].

Zur Beurteilung des Fibrosegrades bei chronischen Lebererkrankungen stehen verschiedene Ultraschalltechniken zur Verfügung [234, 235]. Sechs Monate nach Therapiebeginn besitzt die transiente Elastografie auch bei AIH eine hohe diagnostische Genauigkeit für die Bestimmung des Fibrosegrades (Cut-off für Zirrhose: 16 kPa, ermittelt mittels Fibroscan und M-Sonde) [236].

Nichtapparative, nichtinvasive Fibrosemarker und Scores zur Prädiktion haben bei der AIH keine hohe Sensitivität oder Spezifität [237].

#### EMPFEHLUNG 45

Das Risiko, ein HCC zu entwickeln, liegt bei Patienten mit AIH zwischen <0,1 und 4,0% pro Jahr und ist vor allem bei Vorliegen einer Zirrhose erhöht. Patienten mit einer durch AIH bedingten Leberzirrhose sollten halbjährlich mittels Ultraschall untersucht werden.

*Empfehlung, Starker Konsens*

#### Kommentar

Die Daten bezüglich der Inzidenz eines HCC bei Patienten mit AIH variieren stark:

In einer deutschen Studie konnte über den Verlauf von 431 Patientenjahren kein HCC identifiziert werden, obwohl bei 32% der 278 Patienten eine Zirrhose vorlag [238].

In einer schwedischen Studie lag die Standardinzidenzrate für hepatobiliäre Neoplasien, also das relative Risiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung, bei 8,24 (95%-Konfidenzintervall 3,30 – 16,97) bzw. bei 54,55 (95%-KI 19,92 – 99,99), wenn bereits eine Zirrhose bestand. Daraus resultierte eine Inzidenz von 0,3% pro Jahr bei Patienten mit AIH und eine Inzidenz von 4,0% pro Jahr bei Patienten mit AIH-assoziiierter Leberzirrhose [239]. In einer schwedischen Kohorte wurden vermehrt extrahepatische Malignome u. a. der Haut und des lymphatischen Systems berichtet [240].

In einer dänischen populationsbasierten Studie lag die HCC-Inzidenzrate nur bei 0,8 pro 1000 Personenjahre, das kumulative Risiko, ein HCC zu entwickeln, lag bei 0,7% über 10 Jahre. Leberzirrhose und männliches Geschlecht waren die wesentlichen Risikofaktoren hierfür [120].

Eine holländische Studie erbrachte ein kumulatives HCC-Risiko von 1% in einem medianen Beobachtungszeitraum von 10 (0 – 44) Jahren [219].

Eine britische Studie zeigte, dass 6,3% aller Patienten im Verlauf von im Median 11 (1 – 36) Jahren ein HCC entwickelten, entsprechend einer Inzidenz von 1,1% pro Jahr [241]. Das Risiko für das Auftreten eines HCC war zwischen Männern und Frauen nicht unterschiedlich, aber deutlich erhöht, wenn bereits eine Zirrhose vorlag (9,3% versus 3,4%) bzw. wenn bereits eine Varizenblutung stattgefunden hatte (20,0% versus 5,3%).

Eine neuseeländische Studie [242] bestätigte, dass auch extrahepatische Malignome gehäuft vorkommen: Die standardisierte Inzidenzrate (Auftreten gegenüber der Normalbevölkerung) für ein HCC lag bei 3,0 (95%-KI 2,0 – 4,3) und für ein extrahepatisches Malignom bei 2,7 (95%-KI: 1,8 – 3,9).

In einer US-amerikanischen Studie lag das kumulative Risiko in einem mittleren Beobachtungszeitraum von 6,25 Jahren bei 1,9%; dabei traten alle HCCs bei Patienten mit Leberzirrhose auf [243]. Die Kohorte der Mayo-Klinik weist ein kumulatives Risiko von 4% bei einer mittleren Beobachtungszeit von 134 (12 – 372) Monaten auf. Auch dort traten alle HCCs bei Patienten mit Leberzirrhose auf. Als weitere Risikofaktoren zeigten sich männliches Geschlecht, stattgehabte Bluttransfusion, Thrombopenie, Aszites, vorhandene Ösophagusvarizen, portale Hypertension [244].



Aufgrund der erhöhten Inzidenz bei Patienten mit Leberzirrhose sollte in dieser Patientengruppe alle 6 Monate eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden [245], da ein halbjährliches Screening mittels Ultraschall die Mortalität durch ein HCC senken kann [246]. Die Bestimmung des AFP wird kontrovers diskutiert. Die amerikanische Leitlinie rät von der Bestimmung des AFP ab [245], während die EASL-Leitlinie und die Deutsche Leitlinie der AFP-Bestimmung noch einen Stellenwert einräumen [247, 248]. Zu beachten ist, dass das HCC-Risiko bei einer Leberzirrhose auch durch weitere Risikofaktoren wie Steatosis, Diabetes mellitus, Rauchen und Alkoholkonsum beeinflusst wird (► **Abb. 1**).

## Primär Biliäre Cholangitis (ehemals Primär Biliäre Zirrhose; PBC)

### EMPFEHLUNG 46

Primär Biliäre Cholangitis sollte international als Bezeichnung genutzt werden, das Akronym „PBC“ bleibt bestehen. Die Verwendung des ehemals genutzten Begriffs „Primär Biliäre Zirrhose“ ist obsolet.  
*Empfehlung, Starker Konsens*

### Kommentar

Die Primär Biliäre Cholangitis (PBC) ist eine chronische nichteitrige granulomatöse Entzündung der Gallenwege mutmaßlich autoimmuner Genese. In der Pathogenese werden komplexe Interaktionen zwischen genetischen [249, 250] und Umweltfaktoren angenommen; so scheinen Raucher und Patienten mit häufigen Harnwegsinfektionen häufiger an einer PBC zu erkranken [251]. Während heutzutage eine Vielzahl von Patienten zufällig durch eine Leberwerterhöhung bzw. Abklärung unspezifischer Symptome auffällt und sich in einem Frühstadium der Erkrankung präsentiert, hat sich das historisch mit einer deutlich höheren Zirrhoserate bei Erstdiagnose anders verhalten; so ist der aus heutiger Sicht für Ärzte und Patienten gleichermaßen oft irreführende Name „Primär Biliäre Zirrhose“ zustande gekommen [252, 253]. Die Bezeichnung Zirrhose führte regelmäßig zu Missverständnissen sowie einer erheblichen emotionalen Belastung der Patienten, da viele Patienten glaubten, sich im Endstadium ihrer Erkrankung zu befinden. Zudem berichteten Patienten, aufgrund des Zirrhosebegriffs als vermeintliche „Alkoholiker“ stigmatisiert zu werden [252]. Der Beschluss der Namensänderung in „Primär Biliäre Cholangitis“ (PBC) erfolgte im November 2014 durch das Governing Board der European Association for the Study of the Liver (EASL) und darauffolgend durch das Governing Board der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) und der American Gastroenterological Association (AGA). Die gängige Abkürzung PBC bleibt dabei erhalten [254].

## Diagnose und Epidemiologie der PBC

### STATEMENT 11

Die Diagnose „PBC“ wird gestellt, wenn mindestens zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sind:

1. chronisch erhöhte Cholestaseparameter über mehr als 6 Monate
2. antimitochondriale Antikörper bzw. PBC-spezifische antinukleäre Antikörper
3. typische Histologie

*Starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 47

Bei Erstdiagnose einer PBC sollten begleitende Symptome wie Sicca-Symptomatik, Fatigue, Arthralgien und autonome Dysfunktion erfragt werden. Ferner sollte in der klinischen Untersuchung auf Leberhautzeichen sowie Xanthelasmen geachtet werden.

*Empfehlung, Starker Konsens*

### Kommentar

Etwa 90 % der betroffenen Patienten sind weiblich, die meisten Patienten erkranken um das 5. Lebensjahrzehnt.

Die Diagnosestellung umfasst eine laborchemische Cholestase über mehr als 6 Monate, den Nachweis von antimitochondrialen Antikörpern oder PBC-spezifischen nukleären Antikörpern und/oder eine passende Histologie [255, 256].

Typische Symptome sind Fatigue (Müdigkeit, Abgeschlagenheit), Pruritus und oft unspezifische Oberbauchbeschwerden. Eine Sicca-Symptomatik und Arthralgien werden häufig berichtet. Bei der klinischen Untersuchung finden sich gelegentlich Xanthelasmen. Erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist mit Zeichen der Leberzirrhose bzw. eines portalen Hypertonus zu rechnen. Häufig sind betroffene Männer weniger symptomatisch als Frauen.

Insgesamt steigt die Inzidenz der PBC an [257], wobei lokale Häufungen der Erkrankung beobachtet wurden [258, 259]. Die Ursache hierfür ist unklar. Die Prävalenz rangiert zwischen 1,91 und 40,2/100 000 Einwohner unabhängig von ethnischer Zugehörigkeit.

### Laborveränderungen

Viele Patienten zeigen eine isolierte und polyklonale IgM-Erhöhung, eine Hypercholesterinämie sowie mitunter zusätzliche, ebenfalls für die PBC recht spezifische Autoantikörper. Dazu zählen Antikörper gegen sp100 („nuclear dots“ in der IFT), gp210 (Kernmembranmuster (perinuclear rim) in der IFT) und seltener auch Antikörper gegen Zentromere, die sich meist zuverlässig auf Hep2-Zellen nachweisen lassen (siehe dazu auch die Empfehlungen zur serologischen Diagnostik).

**EMPFEHLUNG 48**

Zur Erstdiagnostik einer PBC gehört ein abdomineller Ultraschall.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

**Kommentar**

Zum Ausschluss obstruierender Gallenwegerkrankungen in der Initialdiagnostik soll ein abdomineller Ultraschall erfolgen [133]. Abdominelle Lymphknoten(vergrößerungen) bei Patienten mit PBC sind in 87–97 % zu sehen [134, 135], es gibt jedoch keine PBC-spezifischen Ultraschallkennzeichen. Die diagnostischen Genauigkeiten zur Detektion einer Zirrhose mittels B-Bild-Ultraschall liegen bei 78 bis 88 % und können durch Kombination mit der Scherwellenelastografie verbessert werden [136, 137].

**EMPFEHLUNG 49**

In der Erstdiagnostik der PBC kann eine Messung der Lebersteifigkeit durchgeführt werden.

*Empfehlung offen, Konsens*

**Kommentar**

In der Initialdiagnostik der PBC ist es zudem wichtig, sich ein Bild über das Stadium der Erkrankung zu machen. Dabei kann eine nichtinvasive Fibrosetestung erfolgen. Die Scherwellenelastografie (wie die Transiente Elastografie (TE), Punkt- oder 2D-Scherwellenelastografie) zeigt eine gute Korrelation mit dem Stadium der Leberfibrose bei chronischer Lebererkrankung. Die diagnostischen Genauigkeiten für die Detektion einer signifikanten Fibrose ( $F \geq 2$ ) liegen bei 84 % und für die Diagnose einer Zirrhose bei 91 % [234, 260, 261]. Die Scherwellenelastografie korrelierte mit dem PBC-Krankheitsstadium ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,001$ ) [262]. Dabei zeigte sich, dass eine Erhöhung der Lebersteifigkeitswerte um 2,1 kPa/Jahr mit einem 8,4-fach erhöhten Risiko für Leberdekomensation, Lebertransplantation oder Tod einherging [263–265].

**EMPFEHLUNG 50**

Eine Leberhistologie in der Erstdiagnostik soll erfolgen, wenn die Diagnose unklar ist oder eine zusätzliche Lebererkrankung in Betracht gezogen werden muss.

*Starke Empfehlung, Konsens*

**Kommentar**

Eine Leberbiopsie ist dann notwendig, wenn die Diagnose unklar ist bzw. mögliche zusätzliche Erkrankungen (z. B. eine nichtalkoholische Fettleberhepatitis oder eine toxische Leberschädigung) in Erwägung gezogen werden, die eine therapeutische Relevanz haben. Ferner sollte eine Biopsie bei Patienten erfolgen, die sehr jung erkranken, bzw. bei solchen, die nach sechs bis zwölf Monaten der Therapie mit Ursodeoxycholsäure kein oder nur ein

inkomplettes Therapieansprechen zeigen (s.u.) [266]. Auch Patienten, die deutlich erhöhte Aminotransferasen bzw. erhöhtes IgG zeigen, sollten eine Biopsie erhalten, um ein Überlappungssyndrom mit einer autoimmunen Hepatitis ausschließen zu können (s.u.) [267, 268].

**EMPFEHLUNG 51**

In der Evaluation der Histologie sollten die Einteilungen nach Ludwig oder Scheuer genutzt werden.

*Empfehlung, Starker Konsens*

**EMPFEHLUNG 52**

Zusätzlich können neuere alternative Scores angegeben werden.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

**Kommentar**

Die PBC zeigt sich histologisch als Cholangitis vornehmlich der interlobulären und septalen Gallengänge (► **Abb. 3**). Die mit der PBC auftretenden fokalen Läsionen mit ausgeprägter perikanalikulärer Inflammation, Nekrosen und Granulombildung werden häufig als „floride Gallengangläsionen“ bezeichnet und sind nahezu pathognomonisch für die PBC [269]. Das Infiltrat rekrutiert sich vornehmlich aus Lymphozyten und mononukleären Zellen, die sich bevorzugt periduktal anlagern. Häufig komprimiert das periinflammatorische Ödem die portalen Venolen [88].

Als Möglichkeit einer histologischen Frühdiagnose der PBC wurde in kleinen Fallserien die Immunhistochemie für biliäres Keratin 19 (K19) beschrieben [270, 271]. Damit ließ sich im Vergleich zu anderen Lebererkrankungen hoch sensitiv ein Verlust der Hering-Kanälchen bei Patienten mit PBC nachweisen. Inwieweit dieser potenzielle Frühindikator in der klinischen Praxis relevant ist, muss in größeren Kollektiven untersucht werden.

Zur Einteilung der PBC ist weiterhin die histologische Evaluation in Stadien 1–4 nach Ludwig et al. [272] und Scheuer et al. [273] gebräuchlich.

Alternative Scores befinden sich in Evaluation. Ein von der Gruppe von Nakanuma [274] vorgestelltes Stagingssystem kombiniert Scores für Fibrose, Gallengangsverlust und Cholestase. In ersten Untersuchungen ergab sich dabei eine ausreichend gute Inter-Observer-Variabilität [275]. Der Score korrelierte gut mit Serumleberwerten der Patienten, war dabei jedoch dem klassischen Staging nicht überlegen. Dagegen gibt es Hinweise, dass dieser Score eine höhere prognostische Vorhersagekraft hinsichtlich der Entwicklung einer Zirrhose bzw. zirrroseassoziiierter Komplikationen aufweist als das klassische System [276].

Das noch neuere „FBI“-System von Wendum et al. [277] evaluiert unabhängig voneinander Fibrose, Gallengangsverlust („bile duct loss“) und Interface-Hepatitis. Das System war in der Erstbeschreibung hinsichtlich der Inter-Observer-Variabilität dem klassischen Staging überlegen, und die ermittelten Stadien korrelierten tendenziell besser mit der Serumchemie der Patienten als das

► **Tab. 5** Differenzialdiagnose histologisch nachgewiesener Granulome in der Leber.

Differenzialdiagnose	Evidenzgrad	Literatur
PBC	Fallsammlung, retrospektive Studie	[278, 279]
Sarkoidose	retrospektive Studie, Review	[278, 280]
Idiopathisch		[278]
Hepatitis C	retrospektive Studie, Case Report, retrospektive Studie	[278, 281, 282]
Medikamentös induziert	retrospektive Studien, Case Report	[278, 283, 284]
AIH	retrospektive Studie	[278]
Tuberkulose	retrospektive Studie, prospektive Studie	[278, 285]
Biliäre Obstruktion	retrospektive Studie	[278]
Bacillus Calmette-Guérin Impfung	Einzelner Case Report	[286]
Intravesikale BCG Immunotherapy (oberflächliches Harnblasenkarzinom)	Wiederholte Case Reports	[287 – 293]
Systemischer Lupus erythematoses	Einzelner Case Report	[294]
Chronisch-entzündliche Darmerkrankung	Reviews	[295, 296]
Q-Fieber	Wiederholte Case Reports, Fallserien	[297 – 299]
Bartonella-henselae-Infektion	Wiederholte Case Reports	[300, 301]
Granulomatöse Polyangiitis (M. Wegener)	Einzelner case report	[302]
Hepatitis B	retrospektive Studie	[303]
M. Hodgkin	retrospektive Studie	[278]
Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)	retrospektive Studie, Fallbericht	[278, 304]
Andere (Polymyalgia rheumatica, juvenile chronic arthritis, graft versus host disease, jejunum-ileal bypass surgery)	retrospektive Studie	[278]
Lyme-Borreliose	Einzelner case report	[305]
Sjögren-Syndrom	Einzelne Fallserie	[306]

klassische System. Eine Evaluation hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft steht allerdings noch aus.

Die Differenzialdiagnosen einer granulomatösen Hepatitis sind zahlreich. Granulome finden sich in 2 – 15% aller durchgeführten Leberbiopsien [278]. Am häufigsten geht dieser Befund bei gallengangassoziierten Granulomen in der Diagnose einer PBC auf [278], er soll aber an eine Reihe weiterer Differenzialdiagnosen denken lassen (► **Tab. 5**).

### Assoziation der PBC mit anderen immunologischen Erkrankungen

#### EMPFEHLUNG 53

Bei begleitenden entzündlichen Gelenkbeschwerden kann ein einmaliges Screening auf Rheumafaktoren IgM und IgA sowie anticitrullinierte Peptid/Protein-Antikörper (ACPA bzw. Anti-CCP) IgG als serologische Marker der rheumatoiden Arthritis empfohlen werden.

*Empfehlung, Starker Konsens*

#### Kommentar

Es besteht eine hohe Koinzidenz zwischen einer PBC und anderen Autoimmunerkrankungen [251], insbesondere Kollagenosen [307]. Besonders häufig wird die Erkrankung in Zusammenhang mit einem Sjögren-Syndrom beobachtet, wobei über 30% der Patienten begleitend eine autoimmune Sialadenitis mit resultierenden Sicca-Beschwerden entwickeln können. Aus den verfügbaren Registerdaten geht außerdem eine Prävalenz der PBC bei systemischer Sklerose von 2,5% hervor [308]. Aus dem Bereich der Kollagenosen ist auch eine erhöhte Prävalenz einer PBC sowie anderer autoimmuner Lebererkrankungen bei Systemischem Lupus erythematoses (SLE) beschrieben [309]. Aus der Gruppe der entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen ist insbesondere eine Assoziation der PBC mit rheumatoider Arthritis in 1,8 bis 5,6% der Fälle beschrieben [310, 311].

Bei den organspezifischen Autoimmunerkrankungen findet sich eine hohe Assoziation mit der autoimmunen Thyreoiditis [312]. Die Koinzidenz einer chronisch-lymphozytären Thyreoiditis (häufig synonym mit Hashimoto-Thyreoiditis) mit PBC wird dabei mit ca. 20% angegeben.

**EMPFEHLUNG 54**

Die Bestimmung des TSH sollte erfolgen. Bei Auffälligkeiten sollten assoziierte Autoantikörper insbesondere gegen Thyreoperoxidase (Anti-TPO-Antikörper) bestimmt werden.

*Empfehlung, Konsens*

**EMPFEHLUNG 55**

Erstgradige Verwandte von PatientInnen mit PBC haben ein erhöhtes Risiko, ebenfalls an einer PBC zu erkranken. Ob bei diesen ein Screening durchgeführt werden sollte, kann aus der derzeitigen Datenlage nicht beantwortet werden.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

**Kommentar**

In der gesunden Allgemeinbevölkerung westlicher Staaten liegt die Prävalenz antimitochondrialer Antikörper (AMA) zwischen 0,16 % und 1,0 % [313]. Die Häufigkeit von AMA bei erstgradigen Verwandten von PBC-Patienten schwankt je nach verwendetem Detektionstest (z. B. indirekte Immunfluoreszenz, ELISA) zwischen 4,9 % [314] und 18,1 % [315]. In der größten untersuchten Kohorte von 306 erstgradigen Verwandten von Patienten mit PBC war die Prävalenz von AMA in weiblichen Personen deutlich höher als in männlichen Verwandten [316]; Schwestern wiesen mit 20,5 % die höchste Prävalenz auf, gefolgt von Müttern mit 15,1 % und Töchtern mit 9,8 %. Dagegen liegt die Prävalenz der familiären PBC deutlich niedriger und schwankte in Studien zwischen 1,3 % und 9,9 % [315, 317, 318]. In einer Studie von 111 PBC-Patienten und 115 erstgradigen Verwandten stellte die Prävalenz autoimmuner Erkrankungen einen Risikofaktor für das Erkranken an einer PBC bei erstgradigen Verwandten dar [318].

**Lebensqualität bei PBC****EMPFEHLUNG 56**

Die Lebensqualität bei PBC-Patienten kann durch verschiedene Symptome wie Fatigue, Pruritus und Schmerzen durch Knochenveränderungen im Rahmen einer Osteoporose oder zusätzliche rheumatische Erkrankungen gemindert sein. Diese Symptome sollten aktiv erfragt und ggf. entsprechend behandelt werden (s. u.).

*Empfehlung, Starker Konsens*

**Kommentar**

Die Lebensqualität von PBC-Patienten wird sowohl durch die Erkrankung selbst als auch durch sozioökonomische Umstände beeinträchtigt [319]. Aus den Daten der PBC-UK-Kohorte ergibt sich, dass die Lebensqualität und der Gesundheitsstatus von PBC-Patienten im Vergleich zu einem alters- und geschlechtsadaptierten Kontrollkollektiv deutlich gemindert sind [320]. Neben den

bekanntesten Symptomen Fatigue und Pruritus waren auch soziale Probleme, emotionale und kognitive Symptome, Depression, autonome Dysfunktionen und Tagesmüdigkeit in univariater Analyse mit schlechterer Lebensqualität assoziiert. In der multivariaten Analyse blieben Fatigue und soziale Probleme unabhängig mit eingeschränkter Lebensqualität assoziiert [320]. Verglichen mit anderen chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus empfanden Patienten mit PBC ihre Erkrankung als größere Belastung und wiesen eine reduziertere Lebensqualität auf [321].

Fatigue ist häufig assoziiert mit Schlafstörungen, einer ausgeprägten Tagesmüdigkeit und autonomer Dysfunktion. Mehr als 40 % aller PBC-Patienten leiden an moderater bis schwerer Fatigue [320]. Betroffene Patienten beschreiben die Fatigue als physische Erschöpfung mit der Unfähigkeit, einfache Routineaufgaben durchführen zu können [322]. Nach wiederholter muskulärer Betätigung war die Zeit bis zur Normalisierung eines laktatbedingten azidotischen pH-Werts im Blut von Patienten mit Fatigue höher als bei Patienten ohne Fatigue bzw. bei gesunden Probanden [323]. Die Fatigue scheint nach der Transplantation bei weiblichen PBC-Patienten durchschnittlich nicht gebessert; diese Symptomatik kann bei männlichen PBC-Patienten nach der Transplantation sogar zunehmen [324].

Chronischer Pruritus wird von betroffenen Patienten als quälend und unerträglich empfunden. Aufgrund der gesteigerten nächtlichen Intensität führt Pruritus zu teils schwerem Schlafentzug, Abgeschlagenheit, Depression und kann bei extremem, therapierefraktärem Pruritus sogar Suizidalität zur Folge haben [325]. Die aus Fatigue und Pruritus resultierende Tagesmüdigkeit und Abgeschlagenheit von PBC-Patienten ist für Außenstehende häufig nicht erkennbar oder nachvollziehbar, kann jedoch die Arbeitsfähigkeit der Betroffenen erheblich einschränken. Insgesamt stellen Fatigue und Pruritus zwei schwerwiegende Belastungsfaktoren der Erkrankung dar, die häufig nicht zufriedenstellend therapiert werden können.

Eine *Osteopenie* bzw. Osteoporose wird in fortgeschrittenen Stadien der PBC beobachtet. Damit assoziierte Knochenschmerzen und -frakturen können die Lebensqualität betroffener Patienten ebenfalls deutlich reduzieren.

**Therapie und Verlauf der PBC****EMPFEHLUNG 57**

Als Standardtherapie der PBC soll Ursodeoxycholsäure in einer Dosierung von 13 – 15 mg/kg KG dauerhaft verabreicht werden.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

**EMPFEHLUNG 58**

Der alleinige Nachweis von AMA rechtfertigt keine Therapie. Eine Überwachung kann angeboten werden.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

## Kommentar

Patienten mit der Diagnose einer PBC sollen eine Therapie mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) in einer Dosierung von 13–15 mg/kg Körpergewicht/Tag erhalten. Nach heutigem Kenntnisstand ist eine dauerhafte Therapie indiziert, einzige Ausnahme stellen Schwangere im ersten Trimenon der Schwangerschaft dar. UDCA ist eine physiologische Gallensäure, die bei Gesunden bis zu 3% des Gallensalzpools ausmacht. Durch orale Supplementierung kann dieser Anteil auf bis zu 50% erhöht werden [326]. Da UDCA eine körpereigene Substanz ist, wird dieses Medikament meist sehr gut vertragen. Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen stellen Stuhlveränderungen hin zu breiigen Stühlen bzw. Diarrhoe dar. In solchen Fällen kann eine langsame Aufdosierung des Medikaments erfolgen. Selten können allergische Reaktionen auftreten. Da Nebenwirkungen meist auf Zusatzstoffe der Tablette zurückzuführen sind, kann bei Unverträglichkeit versuchsweise auf ein Präparat eines anderen Herstellers gewechselt werden.

Mehrere plazebokontrollierte Studien sowie Langzeitbeobachtungen konnten in den vergangenen Jahrzehnten die Wirksamkeit von UDCA bei Patienten mit PBC zeigen [327–329]. Neben einer Reduktion der prognostisch wichtigen Laborparameter alkalische Phosphatase (AP) und Bilirubin verbesserte sich unter UDCA auch die Leberhistologie. Bei Patienten mit fortgeschrittener PBC konnte in einer kombinierten Auswertung einer internationalen Kohorte durch UDCA außerdem eine signifikante Verbesserung des transplantatfreien Überlebens erzielt werden [327]. Das transplantationsfreie Überleben bei Patienten mit einer frühen PBC, die gut auf UDCA ansprechen, scheint dem einer gesunden Kontrollpopulation zu entsprechen [330].

Patienten mit fortgeschrittener PBC (bekannter Zirrhose, erhöhtem Bilirubin) sollten an einem Zentrum behandelt werden.

### EMPFEHLUNG 59

Eine Empfehlung für komplementäre Therapien kann nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft nicht gegeben werden.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

## Kommentar

Bislang gibt es keinen Nachweis einer wirksamen komplementären Therapie. Tierexperimentelle Daten, die einen möglichen Zusatznutzen komplementärer Ansätze (wie beispielsweise grüner Tee oder andere Antioxidantien) [331–334] untersuchten, konnten bislang beim Menschen nicht bestätigt werden. Silymarin zeigte in einer Studie keinen Nutzen bei PBC-Patienten [335].

## Therapieansprechen auf UDCA – zusätzliche therapeutische Möglichkeiten

### EMPFEHLUNG 60

Patienten, die unzureichend auf eine Therapie mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) ansprechen, haben ein erhöhtes Risiko der Krankheitsprogression. Eine zusätzliche Lebererkrankung sollte in diesen Fällen ausgeschlossen werden.

*Empfehlung, Konsens*

### EMPFEHLUNG 61

Bei Patienten mit unzureichendem UDCA-Ansprechen ist eine Zweitlinientherapie mit Obeticholsäure (OCA) in Kombination mit UDCA und ebenso bei UDCA-Intoleranz als Monotherapie zugelassen (Anfangsdosis 5 mg/Tag, Steigerung nach Ansprechen und Toleranz auf 10 mg/Tag nach 6 Monaten). In der Zulassungsstudie (POISE-Studie) wurde ein unzureichendes Ansprechen auf UDCA als das > 1,67-Fache des oberen Normwerts der AP oder eine Erhöhung des Serumbilirubins bis zum 2-Fachen des oberen Normwerts definiert. Der Einsatz von OCA sollte nach Bewertung des individuellen Progressionsrisikos erwogen werden.

*Empfehlung, Konsens*

## Kommentar

In den letzten 10 Jahren wurden verschiedene Kriterien für das Therapieansprechen in Kohorten von 69–375 Patienten definiert. So entspricht nach einem Jahr UDCA-Behandlung eine Normalisierung oder ein Abfall der AP um mindestens 40% entsprechend den Barcelona-Kriterien einem Ansprechen [330], während eine Normalisierung von Albumin und Bilirubin den Rotterdam-Kriterien [336] oder eine AP und AST kleiner das 1,5-Fache des oberen Normwerts bei gleichzeitigem Abfall des Bilirubins unter 1,0 mg/dL den Paris-II-Kriterien entspricht [337]. Ein Nicht-Ansprechen auf UDCA war in der Rotterdam-Kohorte mit einem erhöhten HCC-Risiko assoziiert [338]. Erst die Etablierung multizentrischer Kohorten mit mehreren tausend Patienten hat deutlich gemacht, dass diese Kriterien unterschiedlich gut den Krankheitsverlauf diskriminieren können. Die PBC Global Study Group konnte aufzeigen, dass Patienten, die ein Jahr nach Beginn einer UDCA-Therapie Bilirubin unter 1,0 mg/dL und AP unter dem doppelten oberen Normwert aufwiesen, die beste Prognose (bezogen auf Lebertransplantation und Gesamtüberleben) aufwiesen [339]. Der Global PBC Score, der sich aus Alter, AP, Bilirubin, Thrombozytenzahl und Albumin zusammensetzt, kann online für die Abschätzung des individuellen Risikos berechnet werden ([www.globalpbc.com](http://www.globalpbc.com)).

Bei unzureichendem Ansprechen auf UDCA kam experimentell eine Reihe von Substanzen zum Einsatz, die möglicherweise einen Einfluss auf den Verlauf der PBC haben könnten. Prinzipiell sollten PBC-Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine UDCA-



Therapie in einem Zentrum mit Transplantationserfahrung behandelt werden. Vielfach sind in der Vergangenheit Immunsuppressiva zum Einsatz gekommen [340], die in der Therapie eines PBC-AIH-Overlap-Syndroms eine klare Berechtigung haben [246]. Budesonid, ein Glukokortikoid- und Pregnane-X-Rezeptor-Agonist, ist aufgrund seiner mutmaßlich gallengangprotektiven Eigenschaften immer wieder als Therapeutikum für die PBC diskutiert worden. Es gibt Evidenz für einen hepatoprotektiven Effekt [341], allerdings ist es aufgrund der Nebenwirkungen bei bestehender Leberzirrhose (bzw. bestehendem portalem Hypertonus) kontraindiziert, und die Erfahrungen bei UDCA-Nonrespondern sind limitiert [342]. Fibrate, Agonisten nukleärer PPAR-Rezeptoren [343], sind zur Therapie der Hyperlipidämie zugelassen. Vielfach konnte eine positive Wirkung auf den Verlauf der Cholestaseparameter bei Patienten mit PBC gezeigt werden. Jüngst konnte in retrospektiven Studien eine Verbesserung der Prognose durch den zusätzlichen Einsatz von Fibraten gezeigt werden, wobei Creatininanstiege und ein Anstieg des Serumbilirubins bei Zirrhose beobachtet wurden [344]. In einer bisher nur in Abstractform (Corpechot et al., J Hepatol 2017) publizierten, plazebokontrollierten Studie zur Therapie der PBC mit unzureichendem Ansprechen auf UDCA mit 400 mg Bezafibrat pro Tag (Beurso Studie) zeigte sich ein signifikantes Therapieansprechen in Bezug auf Leberwerte, Lebersteifigkeit sowie Juckreizintensität nach zwei Jahren Therapie.

Vielversprechende Ergebnisse zeigte die Gallensäure Obeticholsäure (OCA), ein hoch affiner Farnesoid-X-Rezeptoragonist, in einer kontrollierten Phase-II-Studie bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf UDCA-Therapie [345]. Die Therapie mit OCA mit initial 5 mg und einer Aufdosierung auf 10 mg bei fehlendem Erreichen des primären Studienendpunkts und guter Verträglichkeit nach 6 Monaten Therapie war in der Phase-III-Studie (POISE) in der Kombinationstherapie mit UDCA mit einem signifikant häufigeren Erreichen des primären Endpunkts (Senkung der AP auf  $< 1,67 \times \text{ULN}$ , mindestens um 15 % und Normalisierung von Serumbilirubin) als Plazebo verbunden [346]. Unter den Nebenwirkungen wurden ein vermehrtes Auftreten von Pruritus und eine Erhöhung des LDL-Cholesterins beobachtet. OCA wurde im Mai 2016 in den USA und im Dezember 2016 in der EU zur Therapie der PBC bei fehlendem Ansprechen auf UDCA in Kombination mit UDCA oder als Monotherapie bei Intoleranz gegenüber UDCA zugelassen. Es bleibt derzeit unklar, ob OCA das Auftreten harter Endpunkte vermindern und damit den Progress der PBC günstig beeinflussen kann. Dies ist Gegenstand aktueller Studien.

## Therapie anderer rheumatologischer Erkrankungen einschließlich Schmerztherapie bei Patienten mit PBC

### EMPFEHLUNG 62

Der Einsatz von Basismedikamenten, Glukokortikoiden und Biologica kann bei PBC-Patienten zur Behandlung von begleitenden rheumatischen Erkrankungen unter Beachtung der notwendigen Kontrollen und Kontraindikationen erfolgen.  
*Empfehlung offen, Starker Konsens*

### Kommentar

Die hohe Koinzidenz mit anderen systemischen Autoimmunerkrankungen (siehe oben) führt oft zum Einsatz einer antirheumatischen Basistherapie. Dafür bestehen keine Kontraindikationen, es sollte jedoch insbesondere bei den potenziell hepatotoxischen Basismedikamenten wie MTX und Leflunomid auf die leitliniengerechte Durchführung von engmaschigen Kontrollen der Leber- und Cholestasewerte geachtet werden. Bei biologischen Basismedikamenten bestehen ebenfalls keine Kontraindikation und keine bekannten erhöhten Risiken für den Einsatz bei begleitender PBC. Auch für den Einsatz von Rituximab bei PBC hat sich kein neues Sicherheitssignal ergeben [347, 348]. Der Einsatz von Glukokortikoiden hat bei PBC zu keinen gehäuften oder ausgeprägteren Nebenwirkungen geführt, wie kürzlich in einer Auswertung über 3 Jahre gezeigt werden konnte [340]. Allerdings sollte insbesondere bei vorbestehender Osteoporose ein Monitoring und evtl. eine Therapie hierfür erfolgen. Für den Einsatz von nichtsteroidalen Antirheumatika und insbesondere Coxiben bestehen keine grundsätzlichen Sicherheitsbedenken unter Einhaltung der Zulassungsbestimmungen.

## Verlauf und Prognose der PBC – Überwachung

### EMPFEHLUNG 63

Eine klinische und laborchemische Überwachung der Patienten sollte nach Diagnosestellung nach 3, 6 und 12 Monaten erfolgen – im weiteren Verlauf sollte die Überwachung angepasst an das Stadium der Erkrankung bzw. das Therapieansprechen erfolgen.

*Empfehlung, Konsens*

### Kommentar

Die Therapie sollte regelmäßig laborchemisch überwacht werden, so sollte im 1. Jahr nach Therapieeinleitung nach 3, 6 und 12 Monaten und danach mindestens jährlich eine Überprüfung der Cholestaseparameter und Lebertransaminasen erfolgen. Das Ansprechen auf eine Therapie mit UDCA wird biochemisch anhand der Entwicklung von AP, AST und Bilirubin definiert, die in verschiedenen Zusammensetzungen als prognostische Scores evaluiert wurden (s. u.) [339].

Patienten, die bereits bei Diagnosestellung an Symptomen wie Fatigue oder Juckreiz leiden, sollten engmaschiger kontrolliert werden, da diese Patienten ein erhöhtes Risiko für einen Progress der Erkrankung aufweisen [349]. Bei Verfügbarkeit kann eine Messung der Leberelastizität alle ein bis zwei Jahre angeboten werden.

Der Verlauf der PBC ist abhängig von verschiedenen Faktoren wie Geschlecht, Alter und Stadium der PBC bei Diagnosestellung und evtl. Vorliegen von Symptomen bei Erstdiagnose. Daher sollte die Überwachung der Patienten an die jeweiligen Risikofaktoren angepasst werden. Ergänzend sollten auch die Transaminasen und das IgG bestimmt werden, um ein Überlappungssyndrom mit einer autoimmunen Hepatitis (AIH) frühzeitig erkennen zu können, das sich auch Jahre nach der Erstdiagnose einer PBC ma-



nifestieren kann (siehe unten) [350, 351]. Eine Verlaufskontrolle der AMA ist außerhalb von klinischen Studien nicht notwendig.

Insgesamt ist das Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose mit ihren Komplikationen wie portale Hypertension oder hepatozelluläres Karzinom bei Patienten mit PBC im frühen Stadium gering [352]. Bei PBC ist das Risiko für ein HCC, insbesondere bei männlichen Patienten [353], bei fehlendem laborchemischem Therapieansprechen nach 12 Monaten und bei fortgeschrittener Erkrankung erhöht [354]. In der multivariaten Analyse einer internationalen Multicenterstudie zeigte sich, dass Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen auf UDCA – definiert durch die Paris-I-Kriterien – ein 3,44-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC unabhängig vom Krankheitsstadium hatten [354]. Inwieweit bei diesen Patienten eine frühzeitige sonografische Überwachung effektiv ist, bleibt derzeit unklar. Bei Leberzirrhose sollte gemäß der S3-Leitlinie HCC alle 6 Monate eine Sonografie durchgeführt werden [248].

Das Risiko für extrahepatische Malignome scheint bei PBC nicht erhöht zu sein [355, 356].

### Risikokollektive und besondere Patientenkollektive

Die meisten PBC-Patienten und insbesondere diejenigen, die ein Therapieansprechen auf UDCA zeigen, haben eine günstige Prognose. Mittlerweile konnte eine Reihe von Risikofaktoren identifiziert werden, die helfen, Patienten zu identifizieren, die engmaschiger überwacht werden sollten und ggf. auch von neuartigen Therapien profitieren könnten.

Verschiedene Parameter konnten bisher als Risikofaktoren für Progress der Erkrankung identifiziert werden: Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen auf UDCA [339], männliches Geschlecht und junges Alter [357] sowie Fatigue-Symptomatik oder Pruritus bei Erstdiagnose [349] konnten ebenso wie Antikörper gegen gp210 und Zentromere als ungünstige prognostische Parameter identifiziert werden [96, 358]. Auch Patienten, die bei Diagnosestellung laborchemische Zeichen eines fortgeschrittenen Parenchymschadens aufwiesen [359], zeigten prognostisch einen ungünstigeren Verlauf.

In frühen Krankheitsstadien scheint die mittels Elastografie gemessene Lebersteifigkeit über einen Zeitraum von mehreren Jahren konstant zu bleiben. Sie eignet sich daher nicht, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen Progress bei früher Erkrankung zu identifizieren.

Auch in frühen histologischen Stadien der PBC kann es selten zu portalem Hypertonus kommen. Daher sollten insbesondere Patienten mit laborchemischen Zeichen eines portalen Hypertonus oder einer sonografisch gesicherten Splenomegalie frühzeitig auf Ösophagus- bzw. Fundusvarizen gescreent werden [360].

## Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit mit PBC

### EMPFEHLUNG 64

Eine Schwangerschaft bei laborchemisch gut kontrollierter PBC ohne Vorliegen einer fortgeschrittenen Fibrose erscheint sicher. Die Patientinnen sollten jedoch auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko perinataler Komplikationen hingewiesen und entsprechend geburtshilflich betreut werden.

*Empfehlung, Starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 65

Die Therapie mit UDCA kann in der Schwangerschaft in gleicher Dosis fortgesetzt werden.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 66

Die Therapie mit UDCA bei Patientinnen mit PBC sollte in der Stillzeit fortgesetzt werden.

*Empfehlung, Starker Konsens*

### Kommentar

Die Diagnose einer PBC steht der Möglichkeit zur Erfüllung eines eventuellen Kinderwunschs nicht entgegen, sofern keine fortgeschrittene Zirrhose vorliegt. Im Gegenteil zeigten die beiden größten bisher dazu veranlassten Fallkontrollstudien eine erhöhte Zahl von Schwangerschaften bei Patientinnen mit PBC im Vergleich zu geschlechts- und altersadaptierten Kontrollen [361, 362]. Die meisten veröffentlichten Fallserien und Fallkontrollstudien berichteten keine erhöhten fetalen Risiken für ungewollte Schwangerschaftsabbrüche, Fehlbildungen oder Geburtskomplikationen. Während der Schwangerschaften zeigte sich kein Fortschreiten der PBC. Jedoch trat in bis zu 50 % der schwangeren PBC-Patientinnen neu Juckreiz auf [363] und es kam post partum in bis zu 70 % der Fälle zu einem laborchemischen Aufflammen der PBC im Sinne erhöhter Serumleberwerte [363 – 365]. Die größte bisher veröffentlichte Fallkontrollstudie mit 507 Schwangerschaften von PBC-Patientinnen berichtete über noch geringere maternale Komplikationsraten mit nur 3 % neu aufgetretenem Juckreiz und fand keine Fälle signifikanter anhaltender laborchemischer Verschlechterung post partum unter UDCA-Einnahme [362]. Auch in dieser Studie fand sich keine erhöhte Fehlgeburtsrate, jedoch wurden in 11 Fällen (Kontrollen n = 0) Geburtskomplikationen wie peri- und postnatale Sterblichkeit (n = 5) und das Vorliegen einer Placenta previa beschrieben.

Oft tritt eine Schwangerschaft unter laufender UDCA-Therapie auf. Die Durchführung bzw. Fortsetzung einer Therapie mit UDCA während der Schwangerschaft konnte in Fallkontrollstudien bei Patientinnen mit PBC [362] bzw. PSC [366] sowie in einer Metaanalyse zur Schwangerschaftscholestase [367] komplikationslos

► **Tab. 6** Aktuelle Therapieempfehlungen zur Behandlung des cholestatischen Pruritus [384].

	Medikament	Dosierung	Interaktionen/Vorsichtsmaßnahmen	Empfehlungs-/Evidenzgrad
1. Wahl	Cholestyramin	4 – 16 g/d	Hemmung der intestinalen Resorption; 4-stündiger Abstand zur Einnahme anderer Medikamente	2 B
2. Wahl	Rifampicin	150 – 600 mg/d	Enzyminduktion in der Leber; veränderter Metabolismus anderer Medikamente; Hepatotoxizität	1 A
3. Wahl	Naltrexon	50 mg/d	Entzugsähnliche Symptomatik; einschlei- chende Dosierung	1 A
4. Wahl	Sertralin	100 mg/d	Interaktion mit anderen Medikamenten durch Plasmabindung und hepatische Enzymhemmung	2 B
5. Wahl	Experimentelle Behandlungen (s. Text)			

erfolgen. Es gibt Hinweise, dass die Fortsetzung der Therapie eine perinatale laborchemische Exazerbation der Grunderkrankung verhindern kann [362]. Gleichwohl liegen zur Therapie mit UDCA, insbesondere im 1. Trimenon der Schwangerschaft, nur wenige Erfahrungswerte vor. Hinweise auf Teratogenität im Menschen liegen nicht vor. Schwangere sollten über die Datenlage zur UDCA aufgeklärt werden.

UDCA geht in geringen Anteilen in die Muttermilch über [368]. Negative Effekte auf die körperliche und geistige Entwicklung von gestillten Kindern unter mütterlicher UDCA-Therapie wurden nicht berichtet.

## Symptomatische Therapie und extrahepatische Manifestationen

### EMPFEHLUNG 67

Extrahepatische Manifestationen einer PBC beeinträchtigen die Lebensqualität und sollten abgeklärt und behandelt werden.

*Empfehlung, Starker Konsens*

## Pruritus

### EMPFEHLUNG 68

Bei milden Formen des Juckreizes kann zunächst eine topische Behandlung insbesondere bei trockener Haut mit rückfettenden, rehydratisierenden und kühlenden Crèmes erfolgen.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 69

Bei Nichtansprechen auf die topische Behandlung soll eine systemische, medikamentöse Therapie des Pruritus erfolgen.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

### Kommentar

Chronischer Pruritus ist ein häufiges Symptom hepatobiliärer Erkrankungen und betrifft bis zu 70 % der Patienten mit PBC. Da Pruritus auch bei zahlreichen dermatologischen und anderen internistischen Erkrankungen sowie als Arzneimittelnebenwirkung auftreten kann, ist eine sorgfältige Anamnese und körperliche Untersuchung unabdingbar [369]. Cholestatischer Juckreiz tritt auf primär unveränderter Haut auf, allerdings kann intensives Kratzverhalten zu sekundären Hautläsionen wie Exkoriationen und Prurigo nodularis führen und die Differenzialdiagnose erschweren. Das Enzym Autotaxin wurde als erster biologischer Marker zur Differenzierung von cholestatischem Pruritus zu anderen Formen identifiziert, ist aber noch nicht als Routineparameter etabliert [370].

Als erste Stufe sind unspezifische Strategien einer topischen Behandlung oder einer optimierten Raumbefeuchtung sinnvoll. Da UDCA bei der PBC nicht überzeugend die Juckreizintensität verringern kann [371] und Antihistaminika in diesem Kontext keinen antipruritischen Effekt haben [372], sollte die weiterführende Therapie nach Stufenschema erfolgen (► **Tab. 6**). Für die darin aufgeführten Maßnahmen gibt es unterschiedlich starke Evidenz:

Colestyramin ist von den genannten Therapieoptionen das einzige für den cholestatischen Juckreiz zugelassene Medikament. Es hat ein günstiges Nebenwirkungsprofil, seine Wirksamkeit wurde jedoch nur in kleinen, unkontrollierten Fallstudien belegt. Das neuere Austauschharz Colesevelam, das bessere Bindungseigenschaften für Gallensalze aufweist, war hinsichtlich der Juckreizintensität der Placebokontrolle in einer doppelt verblindeten, randomisierten Multicenterstudie nicht überlegen [373]. Austau-

scherharze interferieren mit der Resorption zahlreicher anderer Medikamente wie UDCA, Digoxin, Warfarin, Propranolol, oralen Kontrazeptiva und fettlöslichen Vitaminen. Daher sollen sie mit einem zeitlichen Abstand von zwei bis vier Stunden zur Einnahme anderer Medikamente eingenommen werden. Eine niedrige Therapietreue aufgrund des Geschmacks dieser Substanz kann verbessert werden durch Auflösen des Pulvers in Säften oder Joghurt.

Rifampicin, der Agonist des Pregnane-X-Rezeptors (PXR), zeigte in vier prospektiven, randomisierten, plazebokontrollierten Studien eine deutliche Wirksamkeit bei cholestatischem Juckreiz [374]. Eine medikamenteninduzierte Hepatitis mit Leberdysfunktion tritt nach mehreren Wochen bis Monaten in bis zu 12 % der Patienten auf. Daher sollen die Serumtransaminasen unter Rifampicintherapie regelmäßig kontrolliert werden. Patienten sollen darüber informiert werden, dass Rifampicin Urin und Tränenflüssigkeit orange-rötlich verfärben kann. Ferner sollten die zahlreichen möglichen Arzneimittelinteraktionen beachtet werden.

Der Opioidantagonist Naltrexon zeigte in plazebokontrollierten, randomisierten Studien einen moderaten positiven Effekt auf die Pruritusintensität [374]. Klinisch wurden zu Beginn einer solchen Therapie teils schwerwiegende opioidentzugsähnliche Symptome beobachtet, die durch intravenöse Naloxoninfusionen mit rasch ansteigenden Dosierungen bis zum Erreichen der niedrigsten oralen Dosierung von 12,5 mg/d gebessert werden können. Die Dosierung kann anschließend etwa alle 3–4 Tage verdoppelt werden. Um einen Gewöhnungseffekt mit Wiederauftreten des Pruritus zu verhindern, sollte die Behandlung an zwei Tagen pro Woche ausgesetzt werden.

Der selektive Serotonin-Re-Uptake-Inhibitor Sertralin zeigte in einzelnen Studien eine geringe Wirksamkeit [375, 376]. Alternativ kann auch Paroxetin angewandt werden.

Bei Therapieversagen unter allen vier Therapiestufen sollte die Behandlung in spezialisierten Zentren erfolgen. Weitere medikamentöse Möglichkeiten stellen hier die Gabe von Gabapentin und Bezafibrat dar [377]. Bezafibrat zeigte eine signifikante Reduktion des Juckreizes in einer plazebokontrollierten Studie zur Therapie der PBC mit unzureichendem Ansprechen auf UDCA (Bezurso Studie), die bisher jedoch nur in Abstractform publiziert ist (Corpechot et al., *J Hepatol* 2017). Zu den möglichen experimentellen, invasiven Maßnahmen gehören die extrakorporale Albumindialyse (z. B. Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS®), Prometheus®) [378], Plasmapherese [379] sowie biliäre Drainage mittels nasobiliärer Sonde [380–382]. Daneben haben Fallberichte einen positiven Effekt einer UV-Bestrahlung beschrieben [383]. Eine Lebertransplantation sollte erst nach Ausschöpfung aller oben genannten Optionen erwogen werden.

## Fatigue

Fatigue ist ein häufiges und charakteristisches Symptom der PBC, das unabhängig vom Schweregrad der Grunderkrankung auftritt und in der Entstehung unverstanden ist [384]. Weisen Patienten bei Diagnosestellung die Symptome Pruritus und Fatigue auf, scheinen sie eine schneller fortschreitende Lebererkrankung aufzuweisen als asymptomatische Patienten [349]. Dabei ist Fatigue bei PBC-Patienten nur geringfügig mit Depression assoziiert [385], weist aber eine starke Assoziation mit autonomer Dysfunk-

tion und Tagesmüdigkeit auf [320]. Da Fatigue auch bei verschiedenen anderen hepatobiliären und internistischen Erkrankungen sowie als Medikamentennebenwirkung (z. B. Antihistaminika, Betablocker) auftreten kann, sollte eine Abklärung bezüglich anderer Ursachen erfolgen. Wichtige Differenzialdiagnosen stellen dabei eine Anämie, Schilddrüsenunterfunktion, Vitaminmangel, Schlafapnoe-Syndrom oder ein Restless-Legs-Syndrom dar [386]. Bei fortgeschrittener Leberfibrose bzw. -zirrhose sollte eine hepatische Enzephalopathie als Ursache ausgeschlossen werden. Bei AIH-Overlap-Syndrom kann eine immunsuppressive Therapie durch Kontrolle der entzündlichen Aktivität die Symptomatik bessern.

Zur Therapie der Fatigue stehen keine spezifischen Interventionsmöglichkeiten zur Verfügung. Ein unterstützendes und empathisches Verhalten von ärztlicher Seite kann den Leidensdruck senken [322]. Daneben zeigte psychologische Unterstützung zur Entwicklung von effektiven Copingstrategien (z. B. stringente Tagesplanung mit ausreichend Pausen, regelmäßiger Tagesrhythmus) positive Effekte [387]. Die hohe Assoziation und Überlappung der PBC-assoziierten Fatigue mit der autonomen Dysfunktion legt eine diesbezügliche Behandlung nahe, die den Ausschluss einer eventuellen Übertherapie mit Antihypertensiva, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, das Tragen von Kompressionsstrümpfen und die Einnahme von Midodrin umfasst. Bei schwerer Fatigue kann ein Therapieversuch mit Modafinil erfolgen, einem zur Behandlung der Narkolepsie zugelassenen Medikament. Modafinil hatte in kleineren unkontrollierten Studien einen deutlichen positiven Effekt in Patienten mit schwerwiegender Tagesmüdigkeit [388–390]. Allerdings musste bei Langzeitanwendungen von bis zu 14 Monaten in bis zu 66 % der Fälle die Therapie aufgrund schwerer Nebenwirkungen wie Schwindelattacken und gastrointestinaler Beschwerden beendet werden [389]. In Einzelfällen wurden unter Modafinil-Einnahme schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrome, Erytheme oder Lyell-Syndrome beobachtet. Da eine Lebertransplantation die Fatigue nicht signifikant verbessert, stellt Fatigue keine Indikation für Patienten mit anderweitig fehlender Transplantationsindikation dar [324].

## Sicca-Symptomatik

Eine Sicca-Symptomatik, die praktisch alle Schleimhäute betreffen kann, wird ebenfalls häufig bei Patienten mit PBC beobachtet. Eine Xerophthalmie sollte dabei zunächst mittels Tränenersatzmitteln nach Bedarf mehrmals am Tag behandelt werden. Ist ein solcher Tränenersatz unzureichend, können zusätzlich Parasympathomimetika wie Pilocarpin oder Cevimeline bzw. Linolensäure und Omega-3-Fettsäure enthaltende Augentropfen angewandt werden, die bei Patienten mit Sjögren-Syndrom empirisch Anwendung finden bzw. Wirksamkeit zeigten [391–393]. In schweren Fällen können cyclosporinhaltige Emulsionen unter Mitbetreuung eines Ophthalmologen erwogen werden, die bei Krankheitsentitäten wie Sjögren-Syndrom, allogener KMT und Patienten nach Lebertransplantation einen Benefit zeigten [392, 394, 395]. Bei therapierefraktären Patienten kann bei gleichzeitiger Gabe von Tränenersatzmitteln außerdem erwogen werden, den Tränenkanal mechanisch mittels Plugs zu verschließen.

Bei ausgeprägter Xerostomie kann die Speichelproduktion z. B. durch Kauen zuckerfreier Kaugummis oder Konsum von Lutschpastillen angeregt werden. Zusätzlich können bei ausgeprägter Symptomatik Parasympathomimetika wie Pilocarpin oder Cevimeline verordnet werden [392]. Aufgrund des erhöhten Karies- und Parodontoserisikos bei Xerostomie sind eine regelmäßige Dentalhygiene mit Anwendung von fluorhaltiger Zahnpasta und Zahnseide sowie regelmäßige Zahnarztbesuche angeraten. Subjektive Linderung kann auch durch carmellosehaltige Mundsprays erreicht werden.

Bei gleichzeitig bestehender Dysphagie sollte die Speichelproduktion angeregt und auf langes ausreichendes Kauen hingewiesen werden [396]. Insbesondere bei oraler Einnahme den Ösophagus reizender Medikamente wie Kaliumpräparate, Tetracykline oder Alendronat sollte ausdrücklich auf das Trinken einer ausreichenden Wassermenge in aufrechter Position hingewiesen werden. Zusätzlich sollte in jedem Fall eine systemische Sklerodermie ausgeschlossen werden.

Bei Frauen kann vaginale Trockenheit Teil des Sicca-Komplexes sein. Vaginale feuchtigkeitsspendende Präparate können appliziert werden. Die Anwendung lokaler hormonhaltiger Substanzen sollte nur in Absprache mit einem Gynäkologen erfolgen.

## Osteopenie/Osteoporose

Die PBC ist mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Osteopenie bzw. Osteoporose assoziiert [397, 398]. Bei Diagnosestellung kann eine Osteodensitometrie erfolgen, in Abhängigkeit vom Ausmaß der Cholestase und dem individuellen Risikoprofil im weiteren Verlauf etwa alle 1–5 Jahre.

Neben der Vermeidung der genannten Risikofaktoren kann bei fehlenden Kontraindikationen (z. B. Nierensteine in der Vorgeschichte) eine primärprophylaktische Substitution mit 25-OH-Cholecalciferol (= 25-OH-Vitamin D<sub>3</sub>) (800–2000 IE/d) erfolgen, und es sollte auf eine ausreichende Calciumzufuhr (1000 mg/d, idealerweise über die Nahrung) geachtet werden. Zur Therapie der Osteoporose wird auf die AWMF-Leitlinie zu „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen“ verwiesen. Randomisierte, plazebokontrollierte Studien konnten eine signifikante Zunahme der Knochenmineralisierung für Alendronat (70 mg/Woche) oder Ibandronat (150 mg/Monat) im Vergleich zu Etidronat und Plazebo bei Patienten mit PBC und Osteoporose belegen [399–401]. Der Einsatz von Hormonersatztherapien kann die Knochenmineralisierung verbessern, sollte aufgrund des Nebenwirkungsprofils (u. a. erhöhtes HCC-Risiko unter Testosterontherapie bei Männern, Zunahme der Cholestase und Verschlechterung des cholestaten Pruritus bei Frauen) zurückhaltend eingesetzt werden [402, 403]. Je nach osteologischer Indikation kann auch der Einsatz von modernen Biologicals geprüft werden. Ferner sollte – insbesondere bei Vorliegen eines PBC-AIH-Overlap-Syndroms unter laufender Steroidmedikation unter Umständen eine engmaschigere Verlaufskontrolle und eine leitliniengerechte Therapie des steroidinduzierten Mineralisationsverlustes erfolgen.

## Fettlösliche Vitamine

Malabsorption von Lipiden und fettlöslichen Vitaminen kann insbesondere bei ausgeprägter Cholestase auftreten und eventuell eine Substitution erforderlich machen. Eine parenterale Vitamin-K-Substitution kann bei eingeschränkter Gerinnung vor operativen Eingriffen erfolgen.

## Hyperlipidämie

### EMPFEHLUNG 70

Die PBC-assoziierte Hypercholesterinämie ist nicht generell behandlungsbedürftig. Bei Vorliegen von Risikofaktoren wie familiäre Prädisposition, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus oder Diabetes mellitus soll eine Primärprophylaxe für kardiovaskuläre Erkrankungen wie in der Allgemeinbevölkerung erfolgen.

*Starke Empfehlung, Konsens*

### Kommentar

Patienten mit PBC weisen regelhaft eine Hypercholesterinämie auf. Häufig liegt dieser Veränderung auf molekularer Ebene eine Erhöhung des Lipoproteins LpX zugrunde [404], das keine atherogene Aktivität aufweist und im Gegenteil das Atheroskleroserisiko senken könnte [405]. So zeigen hypercholesterinämische PBC-Patienten im Vergleich zu normcholesterinämischen PBC-Patienten und gesunden Kontrollen keine erhöhten Raten an Vorläuferläsionen wie erhöhte Intima-Media-Dicke oder Karotisstenosen [406]. Entsprechend erlauben epidemiologische Studien keinen klaren Rückschluss von der mit der PBC assoziierten Hypercholesterinämie auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [404]. Zwar zeigte eine große Metaanalyse ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer KHK bei Patienten mit PBC (n = 3362, RR 1,57) [407], jedoch erfolgte dabei keine Kontrolle für andere Risikofaktoren. In einer weiteren retrospektiven Analyse mit hoher Fallzahl (n = 2675) war in der multiplen Regressionsanalyse das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie der einzige signifikante Risikofaktor [408]. Entsprechend muss derzeit nicht von einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit PBC ausgegangen werden. Eine Dauertherapie mit UDCA kann die Serumcholesterinwerte senken [409]. Darüber hinaus spricht, wenn indiziert, die Hypercholesterinämie bei Patienten mit PBC effektiv auf die Therapie mit Statinen an [410], die das atherogene oxidierte LDL (oxLDL) senken.

## Definition, Diagnostik und Therapie der Überlappung zwischen PBC und AIH

Das gleichzeitige oder sequenzielle Auftreten typischer Zeichen einer PBC und einer AIH wird als Overlap-Syndrom bezeichnet (auch „Variant Syndrome“ oder „PBC mit sekundärer AIH“). Die Diagnose eines PBC-AIH-Overlap Syndroms wird üblicherweise auf dem Boden biochemischer, serologischer und histologischer Kriterien gestellt, die nicht alle gleichzeitig erfüllt sein müssen. Für typische Zeichen einer AIH s. Kapitel AIH.

Ein Overlap einer PBC mit einer AIH wird in unterschiedlicher Häufigkeit von ca. 1 bis 25 % beschrieben [307]. Diese Variabilität kann unter anderem durch fehlende einheitliche Klassifikationskriterien erklärt werden. Für ein Overlap speziell entwickelte Kriterien (Paris-Kriterien) basieren auf jeweils typischen Symptomen und Befunden beider Erkrankungen [229]. Ein anderer Ansatz ist die Anwendung von AIH-Kriterien auf Patienten mit vorbekannter PBC, so dass gleichzeitig die Kriterien für eine PBC sowie auch für eine AIH erfüllt werden (s. Abschnitt AIH) [113, 140]. Weitere Untersuchungen beziehen das unterschiedliche Therapieansprechen beider Erkrankungen mit ein [411]. Es werden international akzeptierte Kriterien benötigt, um die Diagnosesicherung eines Overlaps einheitlich zu ermöglichen. Pathogenetisch könnte eine genetische Veranlagung zur Ausprägung eines Overlaps von PBC und AIH beitragen [412]. Für einen Overlap bzw. das gleichzeitige Auftreten einer PSC mit einer PBC sind nur wenige Fälle beschrieben, so dass diese Konstellation eine Rarität darstellt.

#### EMPFEHLUNG 71

Wird zusätzlich zur PBC eine AIH diagnostiziert („AIH-PBC-Overlap-Syndrom“), soll zusätzlich zur Therapie mit Ursodesoxycholsäure eine immunsuppressive Therapie (siehe dazu auch Kapitel „AIH“) erfolgen.

Es gibt keine allgemein akzeptierten Kriterien für die Diagnose eines AIH-PBC-Overlap-Syndroms.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

#### Kommentar

Die Therapie eines Overlap-Syndroms umfasst in der Regel die Therapie der PBC mit Ursodesoxycholsäure sowie eine zusätzliche immunsuppressive Therapie der hepatitischen Komponente des Overlap-Syndroms. Üblicherweise sind deutlich geringere Dosen von Immunsuppressiva zur Kontrolle der entzündlichen Aktivität notwendig als bei einer alleinigen AIH.

## Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC)

### Klinische Präsentation

Über 60 % der Patienten mit einer PSC sind männlich. Die PSC manifestiert sich in der Mehrzahl der Fälle zwischen dem 30. und dem 40. Lebensjahr, kann aber auch bei Kindern vor dem 10. Lebensjahr und älteren Patienten nach dem 70. Lebensjahr diagnostiziert werden [413–418]. Die Prävalenz beträgt ca. 10/100 000 [384, 419, 420], wobei es bisher keine epidemiologischen Daten aus Deutschland gibt.

Typische Symptome der PSC umfassen Schmerzen im rechten Oberbauch, Ikterus, Pruritus sowie unspezifische Beschwerden wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit [414–416, 421]. Einige Patienten berichten über cholangitische Episoden mit Fieber in der Vorgeschichte. Bis zu 50 % der Patienten sind bei der Erstdiagnose der PSC beschwerdefrei und fallen in der Regel nur durch abnorme Laborparameter auf.

Die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit einer PSC zeigt laborchemisch eine erhöhte alkalische Phosphatase. Eine erhöhte  $\gamma$ -Glutamyl-Transferase ergänzt zumeist das typische cholestatische Laborprofil von PSC-Patienten. Die Serumtransaminasen sind in der Regel nur diskret ( $2-3 \times$  über der Norm) erhöht.

Eine normale alkalische Phosphatase wurde bei bis zu 20 % aller Patienten beschrieben [384, 422, 423]; sie schließt daher die Diagnose einer PSC nicht aus. Zudem zeigt die alkalische Phosphatase häufig einen fluktuierenden Verlauf und kann sich spontan normalisieren.

Bilirubin im Serum ist bei der Erstdiagnose der PSC in der Mehrzahl der Fälle normal [414]. Erhöhungen des Serumbilirubins treten in der Regel mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung auf. In der klinischen Untersuchung zeigt sich vor allem eine Hepatomegalie bzw. Splenomegalie [416].

### PSC und assoziierte Kolitis

#### STATEMENT 12

Die Häufigkeit der PSC bei Colitis ulcerosa liegt bei 2,4 bis 7,5 %, bei M. Crohn bei 1,2 bis 3,4 % der Patienten.

*Starker Konsens*

#### STATEMENT 13

Die Prävalenz chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen bei Vorliegen einer PSC beträgt 60–80 %.

*Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 72

Der Verdacht auf PSC bei einem Patienten mit CED besteht bei dauerhaft erhöhten Cholestaseparametern oder andere Zeichen der Hepatopathie; in diesem Fall soll eine MRCP als primäre Diagnostik erfolgen.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

#### Kommentar

Erhöhte Leberwerte finden sich im Krankheitsverlauf bei bis zu 30 % aller CED-Patienten. Diesen kann neben der PSC auch einer Reihe koinzidenter Erkrankungen zugrunde liegen. Daneben ist die Hepatotoxizität von Thiopurinen, Methotrexat oder Biologika in Betracht zu ziehen. Der Verdacht auf das Vorliegen einer PSC besteht bei rezidivierend oder chronisch erhöhten Cholestaseparametern, insbesondere bei fehlenden Anhaltspunkten für andere Differenzialdiagnosen. In diesem Fall sollte eine entsprechende Diagnostik, die vor allem die cholangiografische Darstellung des Gallenwegsystems umfasst, eingeleitet werden [417].

Die PSC zeigt eine starke Assoziation mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). In den Daten aus Nordeuropa und Nordamerika beträgt die Prävalenz 60–80 % [414, 417, 424,



425]. Eine assoziierte Kolitis ähnlich der Colitis ulcerosa ist dabei mit 48–86 % häufiger [424, 426]. Bis zu 13 % haben Charakteristika eines Morbus Crohn, der sich jedoch üblicherweise mit einem Kolonbefall manifestiert [424, 426]. Umgekehrt wurde bei 2,4 bis 7,5 % der Patienten mit einer Colitis ulcerosa sowie bei 1,2 bis 3,4 % der Patienten mit Morbus Crohn eine PSC diagnostiziert [424, 427, 428]. Kürzlich wurde erstmals eine prospektive, populationsbasierte Studie veröffentlicht, bei der bei 322 norwegischen CED-Patienten Screening-MRCs durchgeführt wurden [429]. Während nur bei 2,2 % der Probanden vorher eine PSC bekannt war, ergab die MRC PSC-typische Veränderungen bei 7,5 %. Überraschenderweise fanden sich die Gallengangauffälligkeiten bei diesen hinsichtlich einer Lebererkrankung zu 65 % asymptomatischen CED-Patienten häufiger bei Frauen und häufiger bei Patienten mit Morbus Crohn.

Die CED kann zu einem beliebigen Zeitpunkt bei Bestehen einer PSC oder auch vor der Diagnose der PSC diagnostiziert werden [417, 426, 430–433]. PSC-Patienten zeigten häufiger das Bild einer Pankolitis (87 % versus 54 %), einer Aussparung des Rektums (52 % versus 6 %) und einer „Backwash-Ileitis“ (51 % versus 7 %) verglichen mit der Kontrollgruppe ohne PSC [426]. Sowohl bei der Colitis ulcerosa als auch beim Morbus Crohn handelt es sich mehrheitlich um eine Pankolitis; ein isolierter Dünndarmbefall des Morbus Crohn ist nur sehr selten mit einer PSC assoziiert [424, 428]. Die Klassifizierung der CED bei gleichzeitigem Bestehen einer PSC kann erschwert sein [426, 434].

#### STATEMENT 14

Das Risiko für ein kolorektales Karzinom steigt nicht nur mit der Dauer der CED-Erkrankung und der Ausdehnung und Ausprägung der entzündlichen Aktivität, sondern ist bei einer zusätzlich bestehenden PSC nochmals erhöht.

*Starker Konsens*

#### Kommentar

Eine besondere Risikogruppe für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms sind Patienten mit Kolitis, die gleichzeitig eine PSC haben. Eine Metaanalyse ergab ein fünffach erhöhtes Karzinomrisiko, wobei die Karzinome sowohl früher als auch häufiger rechtsseitig auftreten [435, 436]. In einer kürzlich publizierten populationsbasierten Studie aus den Niederlanden war das Risiko sogar 10-fach erhöht [420]. Nach Leberversagen und hepatobiliären Malignomen stellt das kolorektale Karzinom die dritthäufigste Todesursache bei Patienten mit PSC und CED dar [437]. Daher sollte bei diesen Patienten eine Überwachung ab Diagnosestellung unabhängig vom Befall jährlich erfolgen.

## Lebensqualität

#### STATEMENT 15

Die Lebensqualität bei PSC kann durch eine gleichzeitig vorliegende chronisch-entzündliche Darmerkrankung, durch Pruritus, Zukunftsängste, Angst vor einer Krebserkrankung und Depression eingeschränkt sein. In späten Stadien mindern Komplikationen der PSC wie rezidivierende Cholangitiden die Lebensqualität. Bei fortgeschrittener PSC bessert sich die Lebensqualität nach Lebertransplantation deutlich.

*Starker Konsens*

#### Kommentar

Sowohl interindividuell als auch im individuellen Krankheitsverlauf weist die PSC eine erhebliche Variabilität der Symptomatik und einer damit einhergehenden Einschränkung der Lebensqualität auf [421, 438]. Falls vorhanden und aktiv, steht hinsichtlich der Einschränkung der Lebensqualität oft die chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) im Vordergrund. Einer retrospektiven Fallkontrollstudie zufolge wurde bei CED-Patienten die Lebensqualität durch eine zusätzlich vorhandene PSC jedoch nicht noch weiter eingeschränkt [439]. Während Fatigue im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nicht häufiger auftritt und kein PSC-spezifisches Symptom zu sein scheint, ist insbesondere das Vorhandensein von Pruritus mit einer Einschränkung der Lebensqualität assoziiert [421, 440]. Psychische Beeinträchtigungen der Lebensqualität im Sinne von Stress, Zukunftsängsten und Depression sind bei PSC gehäuft zu beobachten [438]. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien treten Komplikationen der PSC wie septische Cholangitiden und Folgen des portalen Hypertonus (Aszites, Varizenblutungen, hepatische Enzephalopathie) in den Vordergrund. Dementsprechend ist gerade bei Patienten kurz vor der Transplantation die Lebensqualität erheblich reduziert, wobei mehrere Studien zeigen konnten, dass es nach erfolgreicher Lebertransplantation zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität kommt [441, 442].

## Diagnostik

#### STATEMENT 16

Die Diagnose einer PSC wird bei Patienten gestellt, die in einer cholangiografischen Darstellung typische Veränderungen der Gallengänge mit Strikturen und Dilatation aufweisen, bei gleichzeitigem Ausschluss anderer Ursachen. Bei Vorliegen klassischer Befunde einer PSC ist eine histologische Untersuchung zur Sicherung der Diagnose nicht erforderlich. Die Diagnose einer small-duct PSC kann dagegen nur in der Leberhistologie gestellt werden.

*Starker Konsens*



## Kommentar

Ca. 5 % der Patienten zeigen klinische, laborchemische und histologische Symptome, die mit einer PSC vereinbar sind, bei allerdings unauffälligem Cholangiogramm (small-duct PSC). Eine histologische Sicherung und ein Nachweis PSC-typischer Veränderungen sind Voraussetzung für die Diagnose einer small-duct PSC. Ein Übergang hin zu einer klassischen PSC mit Befall der großen Gallengänge ist möglich [420]. Andere Cholangiopathien sollten ausgeschlossen werden (z. B. ABCB4-Defizienz). Ein hochwertiges Cholangiogramm ist Voraussetzung, um einen segmentalen Befall einer PSC auszuschließen. In Patienten mit gleichzeitiger CED könnte auch eine unauffällige MRCP zur Diagnosestellung einer small-duct PSC akzeptiert werden. Abhängig von der therapeutischen Konsequenz sollten bei Patienten ohne CED eine ERCP sowie ggf. eine Mutationsanalyse für ABCB4 durchgeführt werden. Patienten mit einer small-duct PSC scheinen eine günstigere Langzeitprognose zu haben [443, 444] (Flussdiagramm zur Diagnostik der PSC: ► **Abb. 2**).

### STATEMENT 17

Erwachsene Patienten mit PSC weisen in der Regel eine führende Erhöhung der alkalischen Phosphatase auf, wobei eine normale AP eine PSC nicht ausschließt. gGT, GOT und GPT können ebenfalls erhöht sein. Das Serumbilirubin ist bei Erstdiagnose bei den meisten Patienten im Normbereich.

*Konsens*

### EMPFEHLUNG 73

Eine Leberbiopsie zur Verlaufsbeurteilung der PSC sollte nicht generell durchgeführt werden, es sei denn, es besteht der Verdacht auf eine neue zusätzliche Schädigungskomponente (variante Syndrome/Overlap, toxische Schädigung).

*Empfehlung, Konsens*

## Kommentar

Angesichts des Fehlens einer Therapie, die einen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung hat, ist die Verlaufsbeurteilung vor allem dazu da, den richtigen Zeitpunkt einer möglichen Lebertransplantation festzulegen. Mit der nichtinvasiven Fibrosemessungen (z. B. Elastografie) stehen effiziente Methoden des Fibrorestagings zur Verfügung [445, 446]. Aus diesen Gründen ist die Leberbiopsie außer bei differenzialdiagnostischen Problemen (small-duct PSC, Abgrenzung zu AIH, mit IgG4 assoziierter Cholangiopathie) nicht erforderlich (► **Abb. 3**).

### EMPFEHLUNG 74

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sollte IgG4 einmal bestimmt werden.

*Empfehlung, Starker Konsens*

► **Tab. 7** Differenzialdiagnose der sklerosierenden Cholangitis (Allescher, Gesele 2015).

#### Chronische Obstruktion

Choledocholithiasis

Biliäre Strikturen, Anastomosenstenose nach Lebertransplantation oder biliodigestiver Anastomose

Neoplasien (Pankreaskopfkarzinom, Cholangiokarzinom)

#### Infektionen

Parasitäre Infektionen (z. B. Cryptosporidiose, Microsporidiose, *O. viverrini*, *C. sinensis*)

Zytomegalie-Infektion

HIV/AIDS-Cholangiopathie

#### Immunologisch

IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC)

Eosinophile Cholangitis, Mastzell-Cholangiopathie

#### Ischämische Cholangiopathie

Ischemic Type Biliary Lesion (ITBL) nach Lebertransplantation (z. B. nach Thrombose der Arteria hepatica)

Transplantatabstoßung (akut/chronisch) – vanishing bile duct syndrome

Durch intraarterielle Chemotherapie induziert (Fluorouridin)

Transarterielle Embolisierungstherapie

Systemische Vaskulitis (PAN)

Radiatio

#### Ischämieähnliche Cholangiopathie

Sklerosierende Cholangitis des kritisch Kranken (SC-CIP) (Intensivcholangiopathie)

## Kommentar

Wesentlicher Bestandteil der PSC-Diagnosestellung ist der Ausschluss bzw. die Abgrenzung zu anderen chronisch sklerosierenden Gallenwegerkrankungen, die ebenfalls zu typischen cholangiografischen Veränderungen führen können (s. ► **Tab. 7**). Dazu zählt auch die IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC). Da erhöhte IgG4-Werte (> 1,4 g/l) auch bei 10 – 15 % der PSC-Patienten vorkommen, ist eine sichere Unterscheidung anhand des Serum-IgG4-Werts nicht immer möglich. Dies trifft insbesondere für moderat erhöhte Werte (IgG4 > 1,4 g/l < 2,8 g/l) zu. In diesen Fällen scheint die Bestimmung des Serumquotienten für IgG4 / IgG1 vielversprechend [257]. Weitere Studien dazu stehen aber noch aus. Eine PSC mit erhöhten Serum-IgG4-Spiegeln scheint besser auf eine Therapie mit Kortikosteroiden anzusprechen als eine klassische PSC [447].

### STATEMENT 18

Eine sekundär sklerosierende Cholangitis ist bei der initialen Diagnosestellung der PSC auszuschließen.

*Starker Konsens*

**EMPFEHLUNG 75**

Die MRCP soll bei Verdacht auf das Vorliegen einer PSC als diagnostisches Verfahren der ersten Wahl angewendet werden.  
*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

**Kommentar**

Mehrere Studien sowie Metaanalysen haben den diagnostischen Stellenwert der MRCP im Vergleich zur ERCP bemessen und dabei die Sensitivitäten und Spezifitäten der MRCP für die Detektion PSC-typischer Veränderungen der Gallenwege zwischen 80 % und 90 % beziffert [448]. Jedoch ist die diagnostische Genauigkeit der MRCP insbesondere bei Frühstadien der PSC oder bei Patienten mit Leberzirrhose limitiert [449]. Bei Vorliegen einer Akutsituation mit obstruktiver Cholestase ist ggf. eine primäre, therapeutische ERC indiziert und kann auch einer Schnittbildgebung vorgezogen werden, falls diese nicht kurzfristig verfügbar ist.

**EMPFEHLUNG 76**

Das Untersuchungsprotokoll der zur Initialdiagnostik durchgeführten MRT kann neben typischen T2-gewichteten MRCP-Bildern auch kontrastmittelgestützte T1-gewichtete Bilder umfassen.  
*Empfehlung offen, Konsens*

**Kommentar**

Es wird vor der MRT eine Nahrungskarenz von 4 Stunden empfohlen, da flüssigkeits- oder nahrungsgefüllte Dünndarmstrukturen die Bewertung der MRCP-Bilder beeinträchtigen können. Wegen des erhöhten Risikos hepatobiliärer Malignome ist es erstrebenswert, in derselben Untersuchung eine Bewertung des Leberparenchyms zu ermöglichen. Die Verwendung von Gadolinium-BOPTA (Multihance, Bracco) oder Gadolinium-EOB-DTPA (Primovist, Bayer) und T1-gewichteten Sequenzen könnte dabei zu einer verbesserten Detektionsrate insbesondere kleinerer Tumoren führen [450], wobei der Nutzen bei der PSC nicht erwiesen ist.

**EMPFEHLUNG 77**

In der Initialdiagnostik einer PSC soll ein abdomineller Ultraschall (Leber, Gallenwege, Gallenblase) durchgeführt werden.  
*Starke Empfehlung, Starker Konsens*  
Bei V. a. extrahepatische PSC oder unklaren Gallenblasenveränderungen kann die Endosonografie ergänzend diagnostisch hilfreich sein.  
*Empfehlung offen, Starker Konsens*

**Kommentar**

Eine transabdominelle Ultraschalluntersuchung ist schnell verfügbar, nicht invasiv und eine kostengünstige Schnittbildmethode, um Leberparenchymveränderungen, hiläre Lymphadenopa-

thie und intra- und extrahepatische Cholestase sowie dominante Stenosen zu detektieren und andere Ursachen der Leberschädigung (z. B. Tumoren, Choledocholithiasis oder Gefäßthrombosen) auszuschließen [133]. Bei Patienten mit PSC findet sich häufig eine Lymphadenopathie im Leberhilus, die sensitiv, aber nicht spezifisch für die PSC ist [451, 452]. Bei Patienten mit PSC finden sich gehäuft Gallenblasenveränderungen wie Cholezystolithiasis, Gallenblasenvergrößerung, Gallenblasenwandverdickung und/oder Gallenblasenpolypen. Die Entartung von Gallenblasenpolypen zum Gallenblasenkarzinom ist bei Patienten mit PSC erhöht, insb. wenn diese  $\geq 8$  mm messen [453–456]. In einer Studie mit 286 PSC-Patienten wiesen 41 % der Patienten sonografische Gallenblasenveränderungen auf. Bei 25 % fand sich eine Cholezystolithiasis, bei 25 % eine Cholezystitis (häufiger bei extrahepatischer PSC), bei 6 % fanden sich Gallenblasenpolypen mit einer mittleren Größe von 21 mm, wobei bereits 56 % dieser Patienten ein Gallenblasenkarzinom aufwiesen [455]. Umlagern des Patienten während der Sonografie kann bei der Differenzierung von Gallenblasenpolypen und Gallenblasensteinen helfen, ebenso die Duplexsonografie und in schwierigen Fällen die Kontrastmittelsonografie [457–459]. In unklaren Fällen kann die Endosonografie zur Differenzialdiagnose von Gallenblasenveränderungen herangezogen werden. Gerade bei kleinen Läsionen kann mittels EUS besser als mit der transabdominellen Sonografie zwischen Cholesteropolypen und Adenomen unterschieden werden [460, 461]. Zudem weisen kleinere Studien darauf hin, dass endosonografisch eine extrahepatische PSC bei Wandverdickung  $\geq 1,5$  mm, irregulären DHC-Wandveränderungen oder Kalibersprüngen und Lymphknoten  $> 1$  cm im Leberhilus vermutet werden kann [462]. Auch in der Differenzialdiagnose von unklaren Gallengangstenosen mit negativer Bürstenzytologie kann die Endosonografie inkl. Zytologie/Biopsie hilfreich sein [463]. Erste kleine Studien weisen zudem darauf hin, dass mittels intraduktalen Ultraschalls eine Unterscheidung zwischen einer IAC und einer PSC möglich sein könnte [464, 465].

**EMPFEHLUNG 78**

Bei Patienten mit hochgradigem Verdacht auf das Vorliegen einer PSC und negativer MRCP kann eine ERC zum Ausschluss oder zur Bestätigung der Diagnose durchgeführt werden.  
*Empfehlung offen, Konsens*  
Diese sollte unter Berücksichtigung des individuellen Risikos und einer möglichen therapeutischen Konsequenz erfolgen.  
*Empfehlung, Konsens*

**EMPFEHLUNG 79**

Eine Koloskopie soll bei der Diagnosestellung einer PSC wegen der hohen Assoziation mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (Kolitis) auch bei nicht vorbekannter CED durchgeführt werden. Bei der initialen Koloskopie sollen auch bei makroskopisch unauffälliger Kolonschleimhaut Stufenbiopsien entnommen werden.  
*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

## Kommentar

Bei Patienten mit PSC liegt in einem hohen Prozentsatz von bis zu 75 % eine assoziierte chronisch-entzündliche Darmerkrankung vor [418, 436, 466 – 468].

Diese Erkrankung muss zum Zeitpunkt der Diagnose der PSC klinisch nicht aktiv sein und die CED kann ggf. nur mittels histologischer Kriterien bei klinisch weitgehend inapparenter Darmerkrankung erfasst/nachgewiesen werden.

### EMPFEHLUNG 80

Patienten mit PSC sollten hinsichtlich des Vorliegens einer Osteoporose untersucht werden.

*Empfehlung, Konsens*

Eine Osteodensitometrie (DXA) kann bei Erstdiagnose erfolgen und dann ergebnisabhängig wiederholt werden.

*Empfehlung offen, Konsens*

## Kommentar

Bei Patienten mit PSC ist ein gehäuftes Auftreten von Osteoporose auch unabhängig von einer CED beschrieben. Die Therapie der Osteoporose sollte gemäß den DGO-Leitlinien durchgeführt werden. Insbesondere bei Vorliegen einer ausgeprägten Cholestase ist die Resorption von fettlöslichen Vitaminen aus dem Gastrointestinaltrakt vermindert. Daher soll bei Patienten mit langfristiger Cholestase und/oder fortgeschrittener Lebererkrankung auf das Vorliegen einer Malabsorption von Fetten und fettlöslichen Vitaminen geachtet und diese sollen ggf. substituiert werden [469, 470].

## Therapie

### EMPFEHLUNG 81

Es gibt derzeit keine Standardtherapie der PSC. Abhängig vom Erkrankungsstadium können medikamentöse und/oder endoskopische Verfahren zum Einsatz kommen.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

## Kommentar

Die Ätiopathogenese der primär sklerosierenden Cholangitis ist nach wie vor unbekannt, und entsprechend steht keine kausale Therapie zur Verfügung [466]. Derzeit eingesetzte medikamentöse und endoskopische Ansätze behandeln letztlich Komplikationen und Folgeerscheinungen eines ursächlich nicht verstandenen Krankheitsgeschehens. Die Evidenzlage zu all diesen Therapieansätzen ist dabei schwach [384]. Dies ist auch dadurch bedingt, dass es sich bei der PSC um eine langsam progrediente Erkrankung mit ausgeprägter Variabilität im klinischen Verlauf handelt.

## Medikamentöse Therapie der PSC

### EMPFEHLUNG 82

UDCA führt in einer mittleren Dosierung von 13 – 23 mg/kg KG zu einer Verbesserung der Laborparameter, insbesondere einem Abfall der AP, und kann gegeben werden.

*Empfehlung offen, Konsens*

Eine hochdosierte (> 28 mg/kg KG) UDCA-Therapie soll nicht gegeben werden.

*Starke Empfehlung, Konsens*

## Kommentar

UDCA hat choleretische, antiinflammatorische und antiapoptische Wirkungen. UDCA wurde in verschiedenen Konzentrationen (13 – 30 mg/kg KG) bei Patienten mit PSC eingesetzt und bezüglich der Auswirkungen auf die Krankheitsprogression, sowie die Entstehung von Cholangiokarzinomen (CCA) und Kolonkarzinomen (KRK) hin untersucht. Während die meisten Studien eine Verbesserung der Laborparameter, insbesondere einen Abfall der AP zeigten, konnte in keiner der größeren Studien (Gesamtpatientenzahlen > 100) ein signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben bzw. das transplantationsfreie Überleben nachgewiesen werden [471 – 473]. Auch eine Metaanalyse von 8 randomisierten Studien, die insgesamt 567 Patienten umfasste, ergab bezüglich der Mortalität keinen Unterschied zwischen den mit UDCA behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Kontrollpatienten. Im Hinblick auf die Symptome Pruritus (3 Studien, insgesamt 60 Patienten) und Fatigue (2 Studien, insgesamt 45 Patienten) ergaben sich in dieser Metaanalyse ebenfalls keine signifikanten Vorteile einer UDCA-Therapie [474].

Für eine große multizentrische, plazebokontrollierte skandinavische UDCA Studie [473] wurden insgesamt 219 Patienten rekrutiert und über 5 Jahre mit UDCA (17 – 23 mg/kg KG) bzw. Placebo behandelt. Der UDCA-Arm zeigte eine leichte Verbesserung bezüglich des transplantationsfreien Überlebens, jedoch war dieser Effekt statistisch nicht signifikant. Interessanterweise war in dieser Studie der Abfall der AP-Werte in der UDCA-Gruppe nur moderat und gegenüber der Placebogruppe nicht signifikant. Allerdings konnten für diese Studie nur ca. 63 % der ursprünglich geplanten Patienten rekrutiert werden, so dass die Studie unterpowered war [473]. Eine kürzlich publizierte Nachbeobachtung der Patienten aus dieser Studie ergab ebenfalls keinen Überlebensvorteil für die mit UDCA behandelten Patienten gegenüber der Placebokontrollgruppe [423]. Allerdings fand sich in dieser Analyse ein hochsignifikanter Überlebensvorteil für Patienten, deren AP-Werte innerhalb des ersten Jahres um mindestens 40 % abgefallen waren. Dies war jedoch unabhängig von der Gabe von UDCA.

Ein spontaner bzw. durch UDCA bedingter Abfall der AP um 40 % bzw. eine Abnahme des AP-Werte unter den 1,5-fachen oberen Normwert innerhalb von 1 – 2 Jahren war in mehreren Studien bei PSC-Patienten mit einem signifikanten Vorteil bezüglich des transplantationsfreien Überlebens assoziiert [423, 475, 476]. In einer Studie war der Abfall der AP auch mit einer Reduktion des

Risikos für die Entstehung eines Cholangiokarzinoms assoziiert [423]. Eine Analyse an 30 Patienten, bei denen UDCA (10–15 mg/kg KG) abgesetzt wurde, fand nach 3 Monaten einen signifikanten Anstieg der AP, der gGT, des Bilirubins sowie der Transaminasen. Auch der PSC Mayo Risk Score erhöhte sich signifikant nach Absetzen des UDCA [477]. Da UDCA bei den meisten Patienten einen Abfall der AP bewirkt und ein Absinken der AP mit einer besseren Prognose einherzugehen scheint, wird UDCA in einer mittleren Dosis von 13–23 mg/kg KG bei Patienten mit PSC von vielen Experten eingesetzt.

Da niedrige (10 mg/kg KG) und mittlere UDCA-Dosen (13–15 mg/kg KG) in den meisten Studien keinen Vorteil des transplantationsfreien Überlebens erbracht hatten, wurden einige Studien mit hochdosierter UDCA (28–30 mg/kg KG) durchgeführt [472, 478, 479]. In die große amerikanische plazebokontrollierte, doppelblinde Studie wurden insgesamt 150 Patienten mit PSC eingeschlossen; sie sollten über einen Zeitraum von 5 Jahren behandelt werden. Während es zu einem signifikanten Abfall der AP-Werte im UDCA-Behandlungsarm der Studie kam, fand sich in dieser Gruppe im Vergleich zur Plazebogruppe ein 2,3-fach und signifikant erhöhtes Risiko, einen der primären Endpunkte (Tod, Transplantation, Erreichen der LTX-Listungskriterien, neu aufgetretene Ösophagusvarizen, Entwicklung eines Cholangiokarzinoms, Progression zur Leberzirrhose) zu erreichen. Einen möglichen Erklärungsansatz für dieses unerwartete Ergebnis bietet die Beobachtung, dass UDCA bei Mäusen mit obstruktiver Cholestase (Gallengangligatur) aufgrund der stark choloretischen Wirkung zu erhöhtem Druck in den intrahepatischen Gallenwegen, zur Ausbildung von Galleinfarkten und somit einem ausgeprägteren Leberschaden führte [480]. Es wäre denkbar, dass ein ähnlicher Mechanismus bei Patienten mit dominanten Stenosen bzw. fortgeschrittener PSC unter UDCA-Therapie auftritt. Allerdings ergab eine Subgruppenanalyse der o. g. Hochdosisstudie, dass insbesondere Patienten in frühen Stadien der PSC unter UDCA-Therapie die primären Endpunkte der Studie erreichten, wobei der häufigste Endpunkt die Ausbildung von Ösophagusvarizen war [481]. Eine weitere Subgruppenanalyse aus der amerikanischen UDCA-Hochdosis-Studie von PSC-Patienten, die zusätzlich eine Colitis ulcerosa hatten, ergab außerdem ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Kolondysplasien sowie kolorektalen Tumoren bei Patienten im UDCA-Therapiearm im Vergleich zu Kontrollen [482]. Eine mögliche Ursache dieser Befunde könnte in der signifikanten Expansion des Gesamtgallensalzpools sowie insbesondere in den signifikant erhöhten Lithocholsäure(LCA)-Serumspiegeln bei Patienten mit hochdosierter UDCA-Therapie liegen [483]. Es wäre denkbar, dass eine hochdosierte UDCA-Therapie zu einem Anstieg von Gallensäuren im Kolon und damit zu einer gesteigerten bakteriellen Umwandlung zu LCA führt. Orale LCA-Administration führt bei Mäusen zu einer destrukturierenden Cholangitis [484]. Die LCA-Serumspiegel waren bei mit UDCA behandelten Patienten, die einen der primären Endpunkte erreicht hatten, höher als bei den mit UDCA therapierten Patienten, die keinen der primären Endpunkte aufwiesen. Allerdings war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Die AASLD-Leitlinie von 2010 rät aufgrund dieser Daten generell von einer UDCA-Therapie bei Patienten mit PSC ab [485], wohingegen die aktuelle Leitlinie des American College of Gastroenterology nur von einer Hochdosis-

therapie abrät [468]. Auch die EASL-Leitlinie von 2009 [384] gibt keine generelle Empfehlung zur Therapie der PSC mit UDCA ab. Genauso wie in den deutschen und europäischen Leitlinien zu Colitis ulcerosa und Morbus Crohn [486–489] wird jedoch – insbesondere aufgrund von Hinweisen auf eine mögliche Chemoprävention des Kolonkarzinoms – der Einsatz bei langjähriger chronisch-entzündlicher Darmerkrankung erwogen.

Zusammenfassend wird basierend auf den Daten der amerikanischen PSC-Studie von Lindor et al. [472] von einer hochdosierten (28–30 mg/kg KG) UDCA-Therapie bei Patienten mit PSC abgeraten. Da UDCA in mittlerer Dosierung (13–23 mg/kg KG) in vielen Studien zu einem Abfall der AP-Werte führte und ein Absinken der AP-Werte um 40 % bzw. unter den 1,5-fachen oberen Normwert mit einer besseren Prognose assoziiert war, kann UDCA in dieser moderaten Dosierung bei Patienten mit PSC gegeben werden. UDCA ist in Deutschland nicht zur Therapie der PSC zugelassen.

#### STATEMENT 19

UDCA kann in einer mittleren Dosierung <25 mg/kg KG zu einer leichten Absenkung des Risikos für die Entwicklung kolorektaler Dysplasien bei Patienten mit PSC und CU führen.  
*Statement, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 82 A

Eine hochdosierte (28–30 mg/kg KG) UDCA-Therapie sollte weder zur Therapie der PSC noch zur Chemoprävention bei PSC und CU eingesetzt werden, da dadurch das Risiko für die Entwicklung kolorektaler Dysplasien erhöht werden könnte. Derzeit gibt es keine ausreichenden Daten für eine Chemoprävention des CCA.  
*Empfehlung, Starker Konsens*

#### Kommentar

Der Einfluss von UDCA auf die Entstehung von Kolonkarzinomen bei Patienten mit PSC mit und ohne begleitende chronisch-entzündliche Darmerkrankung wurde in einigen prospektiven, randomisierten sowie mehreren retrospektiven Studien untersucht [490]. Allerdings variierte die Dosis von UDCA zwischen den Studien von 10–30 mg/kg KG.

Eine Beobachtungsstudie an insgesamt 59 Patienten mit PSC und CU ergab eine signifikante Abnahme des Risikos für die Entwicklung von Kolondysplasien in der UDCA-Gruppe (UDCA n = 41, kein UDCA n = 18) [491]. Eine weitere Studie beobachtete 52 PSC-Patienten mit CU für insgesamt 355 Patientenjahre. Initial hatten 29 Patienten UDCA und 23 Patienten Plazebo erhalten. Es fand sich auch in dieser Studie ein signifikant niedrigeres Risiko für die Entwicklung einer Dysplasie oder eines Karzinoms im Kolon bei Einnahme von UDCA [492]. Eine Metaanalyse der 5 Studien, die eine UDCA-Dosis unter 25 mg/kg KG verwendet hatten, deutete auf eine Reduktion des Risikos für die Entstehung von kolorektalen Dysplasien/Karzinomen in der UDCA-Gruppe hin. Allerdings

war diese Risikoreduktion durch UDCA in dieser Analyse statistisch nicht signifikant [490].

Die Hochdosis-UDCA-Studie fand in der Gruppe der Patienten mit PSC und CU, die mit UDCA (28 – 30 mg/kg KG) behandelt wurden, ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Kolondysplasien und kolorektalen Karzinomen (HR 4,44) im Vergleich zur Placebogruppe [482]. Eine Ursache für dieses Ergebnis könnte der Anstieg der LCA-Spiegel bei hochdosierter UDCA-Gabe sein (s. o.).

Für eine Chemoprävention des Cholangiokarzinoms liegen nur wenige Daten vor. Eine Analyse von PSC-Patienten auf der norwegischen Transplantationswarteliste konnte als unabhängige signifikante Prädiktoren für die Entwicklung eines hepatobiliären Tumors neben einer fehlenden UDCA-Therapie ein vorangegangenes Kolonkarzinom sowie eine erst kürzlich gestellte Diagnose der PSC identifizieren [493]. Interessanterweise war in einer retrospektiven Datenbankanalyse ein Abfall der AP unter das 1,5-Fache des oberen Normwerts mit einem signifikant niedrigeren Risiko für die Entwicklung eines CCA assoziiert [475].

#### STATEMENT 20

Kortikosteroide und andere Immunsuppressiva haben zurzeit keinen gesicherten Stellenwert für die Therapie der PSC bei erwachsenen Patienten, bei denen kein Anhalt für eine gleichzeitig bestehende Autoimmune Hepatitis (AIH-Overlap-Syndrom) vorliegt.

*Starker Konsens*

#### Kommentar

In der Vergangenheit wurden bei Patienten mit PSC verschiedene Immunsuppressiva in größtenteils weder randomisierten noch plazebokontrollierten Pilotstudien mit meist kleiner Fallzahl getestet. So wurde an 15 Patienten eine Kombinationstherapie aus Azathioprin (1 – 1,5 mg/kg KG), Predniso(lo)n (initial 1 mg/kg KG, danach Reduktion auf 5 – 10 mg/Tag) und UDCA (500 – 750 mg/Tag) untersucht und eine Verbesserung der Leberenzyme sowie der Histologie im Beobachtungszeitraum von 3 – 81 Monaten beschrieben. Allerdings gab es in dieser als Pilotstudie angelegten Untersuchung keine Kontrollgruppe [494]. Eine weitere Pilotstudie mit 21 Patienten untersuchte die Auswirkung einer Therapie mit Budesonid (9 mg/Tag) über einen Zeitraum von 12 Monaten. Innerhalb der 12 Monate kam es bei den Patienten zu einem moderaten, jedoch signifikanten Abfall der AP- sowie der AST-Werte. Allerdings war dieser Unterschied bereits 3 Monate nach Absetzen des Budesonids nicht mehr nachweisbar. Auch der Mayo Risk Score veränderte sich durch die Gabe von Budesonid nicht. Histologisch fand sich eine Abnahme der entzündlichen Infiltrate, jedoch ergab sich kein Einfluss auf das Fibroestadium oder das Krankheitsstadium. Als therapieassoziierte Nebenwirkung wurde in dieser Studie ein deutlicher Abfall der Knochendichte trotz Calciumsupplementation beobachtet [342]. Bei der größten Untersuchung zu Kortikosteroiden handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Boberg und Kollegen [495]. In ihrer unizentrischen Untersuchung konnten die Autoren 47 Patienten

identifizieren, die mit Steroiden behandelt wurden. Von diesen 47 Patienten hatten 27 keinerlei Ansprechen auf die Therapie gezeigt. Von den anderen 20 Patienten hatten 5 ein komplettes oder partielles Ansprechen bzw. eine Verbesserung der Laborparameter gezeigt. Die „Responder“ wiesen eine signifikant verbesserte Überlebensrate auf. Somit scheint es eine Subgruppe von Patienten zu geben, die von einer immunsuppressiven Therapie profitieren.

Methotrexat wurde in einer plazebokontrollierten Studie an insgesamt 24 Patienten mit PSC über einen Zeitraum von 2 Jahren untersucht. 12 der Patienten hatten bereits eine Leberzirrhose. Während es zu einem signifikanten Abfall der AP-Werte in der Methotrexatgruppe (n = 12) kam, fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Leberhistologie, der ERC-Befunde oder der übrigen Leberwerte im Vergleich zur Placebogruppe (n = 12) [496]. Mycophenolat-Mofetil (MMF) wurde ebenfalls in einer Pilotstudie an 30 Patienten mit PSC über einen Zeitraum von 12 Monaten evaluiert, wobei 7 Patienten die Therapie vorzeitig aufgrund von Nebenwirkungen abbrachen. Es fand sich ein minimaler, jedoch signifikanter Abfall der AP-Werte nach einem Jahr. Die übrigen Laborparameter sowie der Mayo Risk Score veränderten sich nicht signifikant im Beobachtungszeitraum [497].

Tacrolimus wurde ebenfalls in einer Phase-II-Studie (0,05 mg/kg KG zweimal täglich) über einen Zeitraum von 12 Monaten an 16 Patienten untersucht. Aufgrund von Nebenwirkungen beendeten nur 8 Patienten, d. h. 50 % der initial rekrutierten Gruppe, die 12-monatige Studie. Bei diesen Patienten fand sich ein signifikanter Abfall der AP-Werte [498].

#### STATEMENT 21

Für Biologika konnte bislang kein Einfluss auf den Verlauf der PSC nachgewiesen werden.

*Starker Konsens*

#### Kommentar

Eine Pilotstudie untersuchte die Wirkung von Etanercept (25 mg s. c.) bei 10 Patienten mit PSC über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten. Bei keinem der Patienten kam es zu einer Verbesserung der Leberwerte. Allerdings berichteten 2 Patienten über eine Abnahme ihres Pruritus, der nach Absetzen des Etanercepts wieder auftrat [499]. In einer weiteren doppelblinden Studie wurden 24 PSC-Patienten gescreent, um nach Randomisierung entweder Infliximab (5 mg/kg) oder Placebo zu erhalten [500]. Bereits nach Einschluss von 10 Patienten musste die Studie abgebrochen werden, da sich bezüglich der Endpunkte AP-Reduktion und Histologie kein Unterschied zwischen Infliximab und Placebo zeigte. Auch bezüglich der klinischen Symptome zeigte sich unter Infliximab keine Änderung. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Bezüglich des  $\alpha 4\beta 7$ -Integrin-Antagonisten Vedolizumab sind Studien derzeit (Stand Dezember 2016) in Vorbereitung. Diese Substanzgruppe ist insofern interessant, da durch sie mit der Darm-Leber-Achse direkt in einen der favorisierten Pathomechanismen der PSC eingegriffen wird.



**EMPFEHLUNG 83**

Antibiotika sollen bei PSC im akuten Cholangitisschub gegeben werden. Eine Anpassung an das individuelle biliäre Keimpektrum erscheint sinnvoll.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

**Kommentar**

Eine Empfehlung zur antibiotischen Therapie außerhalb der bakteriellen Cholangitis kann derzeit nicht gegeben werden. Orale Vancomycingabe (50 mg/kg KG) hat bei Kindern mit PSC und begleitender CED zu einer signifikanten Verbesserung der Laborparameter geführt. Die Therapie wurde bis zur Normalisierung der Laborparameter bzw. bis keine weitere Verbesserung der Leberwerte auftrat gegeben. 4 Patienten erhielten mehrere kurze Therapiezyklen über einen Zeitraum von 4½ Jahren, während 4 Patienten eine kontinuierliche Therapie über 30 – 118 Monate erhielten. Die Therapieeffekte waren bei Patienten ohne Leberzirrhose (10 Fälle) deutlicher ausgeprägt als bei Patienten mit Zirrhose [501]. Eine randomisierte Studie an 35 erwachsenen Patienten mit PSC verglich die viermal tägliche Gabe von Vancomycin 125 mg bzw. 250 mg mit einer dreimal täglichen Gabe von Metronidazol in einer Dosierung von 250 mg bzw. 500 mg. Insgesamt wurden 35 Patienten auf diese 4 Therapiearme randomisiert und für 12 Wochen behandelt. 6 Patienten (4 im Metronidazolarm, 2 im Vancomycinarm) brachen die Studie vorzeitig aufgrund von Nebenwirkungen ab. Als primärer Endpunkt war ein signifikanter Abfall der AP nach 12 Wochen definiert worden. Sowohl die niedrig- als auch die hochdosierte Gabe von Vancomycin führte zu einem Abfall der AP-Werte um durchschnittlich 40 %. In der niedrigdosierten Metronidazolgruppe fanden sich ein Abfall der Bilirubinwerte, eine Verbesserung des MRS sowie eine Reduktion des Pruritus. Der primäre Endpunkt wurde jedoch in keiner der beiden Metronidazolarme erreicht [502].

Metronidazol (600 – 800 mg/Tag) wurde in Kombination mit UDCA in einer weiteren randomisierten, plazebokontrollierten Studie evaluiert. 41 Patienten erhielten UDCA (15 mg/kg KG) und Plazebo, während 39 Patienten UDCA und Metronidazol über einen Zeitraum von 36 Monaten erhielten. In beiden Gruppen kam es zu einem signifikanten Abfall der AP-Werte. Diese Reduktion war in der UDCA/Metronidazol-Gruppe jedoch nochmals signifikant stärker als in der UDCA/Plazebo-Gruppe. Auch der Mayo Risk Score sowie das histologische Staging und Grading verbesserten sich signifikant unter Kombinationstherapie [503].

Kürzlich wurde Rifaximin (550 mg 1 – 0-1) als weiteres Antibiotikum im Rahmen einer Pilotstudie bei 16 erwachsenen PSC-Patienten über einen Zeitraum von 12 Wochen untersucht. Nach 3-monatiger Therapie fand sich kein Unterschied in den Werten für AP, Bilirubin, gGT oder Mayo Risk Score [504].

**EMPFEHLUNG 84**

Eine generelle Empfehlung zum Einsatz komplementärer Therapien kann nicht gegeben werden.

*Empfehlung offen, Konsens*

**Kommentar**

Komplementäre Therapien werden von Patienten häufig angewendet. Dazu gehören neben Akupunktur, Osteopathie und Homöopathie auch Nahrungs(ergänzungs)mittel wie Kaffee oder Grüner Tee, Kurkuma, Fischölkapseln und Vitaminsupplemente sowie pflanzliche Präparate wie Mariendistel (Silymarin) oder Artischockenextrakte. Auch wenn die vorliegenden Pilotstudien und/oder tierexperimentellen Daten keine spezifischen Empfehlungen zu komplementären Therapien rechtfertigen, sollte der behandelnde Arzt nach dem Einsatz komplementärer Therapien durch den Patienten fragen und ggf. deren Nutzen, aber insbesondere auch die Risiken mit dem Patienten besprechen.

Bei einer Reihe verschiedener Lebererkrankungen, wie z. B. viralen Hepatitiden und nichtalkoholischer Fettleberhepatitis, konnte gezeigt werden, dass Kaffeekonsum dosisabhängig zu einer Verbesserung der Leberwerte führt und mit einer Verlangsamung der Fibroseprogression assoziiert ist. Für die PSC sind dazu keine spezifischen Daten publiziert. Allerdings wurde in zwei Kohortenstudien gezeigt, dass PSC-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen signifikant seltener Kaffee konsumierten [505, 506]. Bei PSC-Patienten mit Colitis ulcerosa war signifikant seltener eine Proktokolektomie erforderlich, wenn die Patienten regelmäßig Kaffee tranken [506].

In einer Open-Label Pilotstudie nahmen 23 PSC-Patienten über 12 Monate täglich 800 mg der in Fischölpräparaten enthaltenen Docosahexaensäure ein. Darunter kam es zwar zu einem signifikanten Abfall der AP, aber auch zu einem signifikanten Anstieg des Bilirubins; gGT, Transaminasen und Fibrosemarker wurden nicht beeinflusst und Nebenwirkungen traten ebenfalls nicht auf [507]. In einer weiteren Pilotstudie wurden 30 Patienten über ein Jahr mit täglich dreimal 140 mg Silymarin behandelt, was zu einer signifikanten Reduktion der AP und der GOT führte, während Bilirubin, Albumin und Mayo Risk Score nicht signifikant beeinflusst wurden. Insgesamt sprach ein Drittel der Patienten auf die Therapie an [508].

Zu Grünem Tee, Kurkuma, Artischockenextrakten und zu Vitamin D existieren lediglich tierexperimentelle Daten, die jeweils Hinweise auf antientzündliche, antifibrotische oder antiproliferative Wirkungen in der Leber zeigten.

**Endoskopisch-interventionelle Therapie der PSC****EMPFEHLUNG 85**

Die endoskopisch-interventionelle Therapie kann eine Symptomverbesserung erreichen und sollte zur Abklärung der Diginität von biliären Stenosen eingesetzt werden.

*Empfehlung, Konsens*

**Kommentar**

Durch eine interventionelle Therapie können die hochgradigen, signifikanten Gallenwegstenosen (sog. dominante Stenosen) der PSC und ein assoziiertes Gallensteinleiden erfolgreich behandelt werden [509]. Damit können eine Symptomlinderung, eine Verbesserung der Cholestase sowie ggf. die Heilung einer bakte-

riellen Cholangitis erreicht werden. Außerdem können malignitätsverdächtige Stenosen durch eine Probenentnahme und zytologische Abstriche abgeklärt werden. Der transpapilläre Zugangsweg mittels ERCP stellt den Standard dar, in bestimmten Fällen kann eine PTCD oder ein kombiniertes Vorgehen im Rendezvousverfahren hilfreich sein. Ob durch endoskopische Interventionen auch eine Prognoseverbesserung erreicht werden kann, ist bei fehlenden prospektiv kontrollierten Studien nicht ausreichend untersucht (s. u.) und wurde auf der Konsensuskonferenz zu dieser Leitlinie kontrovers diskutiert, letztlich aber nur von einer Minderheit (30 %) der Konferenzteilnehmer postuliert.

#### STATEMENT 22

Zur endoskopisch-interventionellen Therapie von Gallengangsstrikturen stehen Ballondilatation, Bougierung und die kurzzeitige Stenteinlage (<6 Wochen) zur Verfügung, wobei es keine Evidenz gibt, die einen relevanten Vor- oder Nachteil eines dieser Verfahren belegt.

*Starker Konsens*

#### Kommentar

Die interventionellen Behandlungsstrategien bei der PSC sind nicht standardisiert und nicht durch randomisierte Studien abgesichert. Dominante, symptomatische Stenosen (<1,5 mm Durchmesser im D. hepaticus comm. bzw. <1,0 mm im rechten oder linken D. hepaticus) können durch eine hydrostatische Ballondilatation, eine Bougierung mit Gallengangsbougies, mit einer einfachen oder mehrfachen (Plastik-)Stentinsertion oder einer Kombination dieser Verfahren behandelt werden [510]. Die Behandlung der Stenosen durch Bougierung mit einem sog. Soehendra-Retriever oder durch eine elektrochirurgische Öffnung mit einem Cystotom ist als experimentelles Verfahren einzuordnen [511].

Bei Einlage von Plastikstents wurde in einigen Studien eine erhöhte Cholangitisrate beobachtet, so dass viele Zentren die Stenteinlage auf begründete Fälle einschränken, z. B. wenn eine langstreckige Stenose des DHC vorliegt, eine mit Dilatation vorbehandelte und refraktäre Stenose vorliegt oder Stenosen in gebogenen Gangsegmenten liegen, bei denen bei Einsatz der Ballondilatation ein hohes Perforationsrisiko besteht. Allerdings sind die Stentkomplikationen in der am häufigsten dazu zitierten Studie ganz überwiegend bei den mit PTCD und nicht den mit ERCP behandelten Patienten aufgetreten [512]. Eine kurzzeitige Stenteinlage (<4–6 Wochen) geht wahrscheinlich nicht mit einer erhöhten Cholangitisrate einher, eine sehr kurze Behandlung (<14 Tage) scheint relativ sicher und noch ausreichend effektiv [513]. Eine hydrostatische Ballondilatation im Durchmesser der vor- bzw. nachgeschalteten Gallenwegabschnitte kann als erste Option angesehen werden. In gebogenen Gangabschnitten kann eine Bougierung oder Stenteinlage bevorzugt werden.

Die interventionelle Therapie erreicht eine Symptomlinderung und könnte zu einer Verbesserung des Überlebens führen [514–516]. Drei Kohortenstudien haben den Verlauf endoskopisch behandelter Patienten mit dem Überlebensmodell der Mayo Clinic verglichen und dabei ein längeres Überleben in der behandelten

Gruppe beobachtet. Allerdings war dieses Überlebensmodell nicht für den Einsatz in Vergleichsstudien entwickelt worden, weswegen die Aussagekraft dieser Untersuchungen unklar ist [517]. Ob mit der interventionellen Therapie eine Verzögerung des Zeitpunkts der Lebertransplantation erreicht wird oder eine maligne Entartung vorzeitig erkannt wird, ist daher nicht belegt.

Auf dem Internationalen Leberkongress 2017 wurden erste Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, prospektiven Studie zum Vergleich von Kurzzeitstenting und Ballondilatation zur Therapie dominanter Strikturen bei PSC vorgestellt (Ponsioen C et al., J Hepatol 2017, 66, S1). Dabei zeigten beide Therapiestrategien eine vergleichbare Effektivität. Jedoch traten in der Stentgruppe signifikant häufiger Komplikationen (Post-ERCP-Cholangitis, eitrige Cholangitiden) auf. Da die endgültige Publikation noch abzuwarten bleibt, haben die Ergebnisse dieser Studie noch keinen Eingang in die Leitlinienempfehlung (Statement 22) gefunden.

#### STATEMENT 23

Patienten mit einem ausschließlich intrahepatischen Befall ohne dominante Stenose profitieren wahrscheinlich nicht von einer endoskopischen Therapie.

*Konsens*

#### Kommentar

Asymptomatische Patienten und Patienten ohne erhöhte Cholestasewerte (gGT, AP, Bilirubin) profitieren wahrscheinlich nicht von einer interventionellen Therapie. Es gibt keinen Anhalt dafür, dass eine prophylaktische Behandlung von nur mäßiggradigen Stenosen einen Progress hin zu dominanten Strikturen effektiv verhindert oder verlangsamt. Daher ist eine prophylaktische Therapie nicht indiziert.

Da es deutliche Hinweise darauf gibt, dass die ERCP ein entscheidender Risikofaktor für das Einbringen von Keimen in das biliäre System ist, sollte auch wegen dieses Aspekts eine ungenügend indizierte ERCP nicht durchgeführt werden [518].

#### EMPFEHLUNG 86

Eine mikrobiologische Untersuchung der Galle kann die antibiotische Therapie beeinflussen und kann im Fall einer Cholangitis hilfreich sein.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

#### Kommentar

Mikrobiologische Untersuchungen der Galle können Bakterien in ca. 40–50 % der Patienten mit einer Obstruktion der Gallenwege und bis zu 100 % der Patienten mit einer vorausgegangenen Stenttherapie nachweisen [519, 520]. In explantierten Organen wird eine Keimbesiedlung in ca. 60 % gefunden [518]. Ein Zusammenhang der Keimbesiedlung der Gallenwege mit der Progression der Erkrankung wird vermutet, bleibt aber derzeit spekulativ [521]. Die antibiotische Therapie wurde in einer Studie zur sekun-

där sklerosierenden Cholangitis in 64 % der Fälle an das Keimspektrum angepasst [522]; ob dadurch allerdings das Outcome der Patienten verbessert wurde, bleibt ungeklärt.

#### EMPFEHLUNG 87

Bei erwarteter komplexer Gallengangschädigung kann eine periinterventionelle Antibiotikaphylaxe gegeben werden.  
*Empfehlung offen, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 87A

Wenn eine unvollständige Drainage der Gallenwege zu erwarten ist, sollte eine Antibiotikaphylaxe erfolgen.  
*Empfehlung, Starker Konsens*

#### Kommentar

Das Ziel einer periinterventionellen antibiotischen Therapie ist die Reduktion infektiöser Komplikationen. Dazu gehören die bakterielle Cholangitis, die biliäre Sepsis sowie nichtbiliäre infektiöse Komplikationen (z. B. bakterielle Endokarditis, Leberabszess etc.).

Infektionen nach ERCP sind bei Patienten ohne Risikofaktoren (keine PSC, keine Obstruktion) in 0,13 % beobachtet worden. Wenn eine Obstruktion der Gallenwege oder Gallengangsteine vorliegt, kann eine bakterielle Cholangitis in 6 % beobachtet werden, bei der PSC ist die Cholangitisrate < 5 %. Mehrere randomisierte und teilweise plazebokontrollierte Studien untersuchten die Wirksamkeit einer prophylaktischen Antibiose bei unselektierten Patienten oder bei Patienten mit einer Gallenwegobstruktion. Diese Studien wurden in Metaanalysen [523, 524] und einer Cochrane-Analyse ausgewertet [525].

Es konnte dabei nicht gezeigt werden, dass durch eine antibiotische prophylaktische Therapie die Mortalität reduziert werden kann [525]. Es kann aus diesen Daten jedoch abgeleitet werden, dass Patienten mit einer nicht drainierbaren Gallenwegobstruktion von einer prophylaktischen Antibiotikagabe profitieren. Ob eine antibiotische Prophylaxe bereits vor der ERCP bei absehbar komplexer und nicht drainierbarer Gangsituation gegeben werden sollte oder erst, wenn festgestellt wurde, dass Gänge nicht drainiert sind, ist unklar. Wenn eine komplette Drainage des Gallenwegsystems erreicht werden kann, ist eine infektiöse Komplikation unwahrscheinlich. Dementsprechend empfiehlt auch die aktuelle S2k-Leitlinie der DGVS „Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie“ [526] eine Antibiotikaphylaxe, wenn bei Gallenwegobstruktion oder Stentwechsel ohne Cholangitis eine unvollständige Drainage der Gallenwege zu erwarten ist. Die Dauer der antibiotischen Therapie in prophylaktischer Indikation ist nicht durch randomisierte Studien abgesichert.

Ein weiterer Grund, Galle vor der Kontrastmittelinjektion zu aspirieren, könnte die Reduktion des intraduktalen Drucks sein, um den cholangiovenösen Reflux zu minimieren sowie möglichst eine komplette Drainage aller mit Kontrastmittel dargestellten Gangsysteme zu erreichen. Zudem sollte nur in die Segmente Kontrastmittel injiziert werden, die mit einem Führungsdraht son-

diert werden können und die damit auch prinzipiell mittels interventioneller Therapie drainierbar sind.

Derzeit ist unklar, ob eine wiederholte Gabe von Antibiotika in prophylaktischer Indikation bei wiederkehrenden Eingriffen zu einer Selektion des Keimspektrums und zu einer Selektion resistenter Stämme beitragen könnte.

#### STATEMENT 24

Die endoskopische Therapie der PSC geht mit einer vergleichbar hohen Komplikationsrate und mit ähnlichen Risiken wie ein therapeutischer Eingriff bei Patienten ohne PSC mit ähnlichem Risikoprofil einher.

*Konsens*

#### Kommentar

Die Komplikationsrate einer ERCP von Patienten mit einer PSC ist in retrospektiven Studien nicht signifikant gegenüber der Rate bei Nicht-PSC-Patienten erhöht; Komplikationen werden in 4,3 % bis 12,9 % der Fälle beobachtet [515, 527 – 530]. Die dringliche Indikation zur ERCP [528], Eingriffe bei symptomatischen Patienten [531], eine therapeutische ERCP sowie weitere Faktoren wie die Komorbidität des Patienten tragen zu einem erhöhten Risiko bei, während die Erfahrung des Untersuchers das Risiko zu senken scheint [527]. Die Cholangitisrate ist bei der PSC im Vergleich zu Nicht-PSC-Patienten selbst nach der Gabe einer prophylaktischen antibiotischen Therapie erhöht [530]. In einer Studie aus der Mayo Clinic war eine bakterielle Cholangitis in 4 % (PSC) vs. 0,2 % (Nicht-PSC) beobachtet worden [532].

#### Überwachungskoloskopie

Patienten mit PSC und Kolitis haben im Vergleich zu Patienten, die an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung ohne gleichzeitige PSC leiden, ein fünf- bis zehnfach erhöhtes Risiko, ein kolorektales Karzinom (KRK) zu entwickeln [420, 435, 436, 533]. Die PSC/CED-Patienten erkranken dabei in jüngerem Alter am KRK, das KRK wird häufiger in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert und es findet sich häufiger im rechten Hemikolon [435, 534]. Nach Cholangiokarzinom und Leberversagen stellt dementsprechend das KRK die dritthäufigste Todesursache bei Patienten mit PSC dar [437]. Eine kürzlich publizierte populationsbasierte epidemiologische Studie aus den Niederlanden [420] konnte des Weiteren zeigen, dass bei PSC/CED-Patienten, die sich keiner regelmäßigen Überwachungskoloskopie unterzogen, das KRK in 50 % die Todesursache darstellte, im Gegensatz zu 18 % bei den Patienten, die regelmäßig koloskopiert wurden. Entsprechend empfehlen die deutschen Leitlinien zu Colitis ulcerosa und Morbus Crohn [486, 487] bei Patienten mit CED und PSC, ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung der PSC jährliche Vorsorgekoloskopien durchzuführen.

#### EMPFEHLUNG 88

Wenn gleichzeitig eine PSC und eine CED bestehen, sollen die Überwachungskoloskopien unabhängig von der Krankheitsaktivität und Ausdehnung der Kolitis ab dem Zeitpunkt der PSC-Diagnosestellung jährlich erfolgen.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 89

Die Diagnose von intraepithelialen Neoplasien/Dysplasien bei der Kolitis soll nach den seit 2010 gültigen Kriterien der WHO erfolgen; IEN/Dysplasien sollen histopathologisch graduiert werden (niedriger oder hoher Grad).

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 90

Bei histologischer Diagnose jeder IEN/Dysplasie soll stets eine externe Zweitbeurteilung eingeholt werden.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 91

Im Fall einer erhabenen Läsion mit IEN/Dysplasie soll eine Unterscheidung zwischen einer CED-assoziierten sogenannten DALM-Läsion (dysplasieassoziierte Läsion oder Masse) oder einem sporadischen Adenom beziehungsweise einer adenomartigen IEN/Dysplasie (ALM, „adenoma-like mass“) jeweils mit Angabe des IEN- bzw. Dysplasiegrads (LGIEN oder HGIEN) erfolgen, da diese Aussage von therapeutischer Bedeutung ist. Diese Unterscheidung soll unter Berücksichtigung des makroskopischen bzw. endoskopischen Befunds erfolgen.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 92

Bei Vorliegen einer fraglichen IEN/Dysplasie soll eine endoskopische Kontrolle ggf. nach Intensivierung der antiinflammatorischen Therapie innerhalb von 3 Monaten durchgeführt werden.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 93

Bei Nachweis einer eindeutigen, durch einen externen Pathologen bestätigten, colitisassoziierten hochgradigen IEN/Dysplasie oder eines Adenokarzinoms soll eine Proktokolektomie erfolgen.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 94

Bei Nachweis einer eindeutigen, durch einen externen Referenzpathologen bestätigten, niedriggradigen IEN/Dysplasie in flacher Mukosa soll dem Patienten nach Aufklärung über das Malignitätsrisiko entweder eine Proktokolektomie (relative Operationsindikation) oder eine endoskopisch-biopsische Kontrolle innerhalb von 3 Monaten mit anschließender engmaschiger Überwachung angeboten werden.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 95

Scharf begrenzte, erhabene Läsionen mit intraepithelialen Neoplasien, die vom Pathologen als „adenoma-like mass“ (ALM) klassifiziert sind, sollen möglichst endoskopisch oder sonst operativ komplett reseziert werden, sofern sich in gezielt aus der Umgebung entnommenen Biopsien und im Restkolon keine IEN zeigen.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 96

Nach einer Proktokolektomie besteht bei Patienten mit einer gleichzeitig bestehenden PSC ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Neoplasie im Pouch oder Cuff. Daher sollte eine regelmäßige endoskopische Überwachung mit Biopsie erfolgen.

*Empfehlung, Konsens*

#### Kommentar

Im peri- und postoperativen Management sind bei Patienten mit PSC einige Besonderheiten zu beachten. In einer retrospektiven Single-Center-Auswertung entwickelten 18 von 23 Patienten nach Proktokolektomie bei PSC/CED postoperative Komplikationen, insbesondere Blutungen und Leberversagen [535]. Liegt durch die PSC bedingt bereits eine portale Hypertension vor, so ist bei Anlage eines Ileostoma das Risiko blutungsgefährdeter peristomaler Varizen deutlich erhöht [536, 537]. Gerade bei PSC-Patienten ist daher vorzugsweise eine ileoanale Pouchoperation durchzuführen, und die Operation sollte möglichst an einem Zentrum mit Expertise sowohl in der Behandlung von CED- als auch von PSC-Patienten durchgeführt werden.

Im postoperativen Verlauf ist bei Patienten mit gleichzeitig bestehender PSC das Risiko für eine Pouchitis erhöht [538]. Entsprechend der aktuellen deutschen Kolitis-Leitlinie [486] besteht die Therapie nach Ausschluss chirurgisch behandelbarer Ursachen zunächst in der Gabe von Ciprofloxazin und/oder Metronidazol; zum Remissionserhalt kommen auch Probiotika zum Einsatz. Auch das Risiko für Dysplasien oder Karzinome im Pouch bzw. in verbliebener Rektummukosa ist bei gleichzeitiger PSC nach Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage nochmals erhöht [539].

Eine regelmäßige Pouchoskopie erscheint daher empfehlenswert, wobei das optimale Vorsorgeintervall noch unklar ist und an die bestehende Risikokonstellation angepasst werden sollte [540, 541]. Entsprechend der aktuellen Kolitis-Leitlinie der DGVS [486] sollten insbesondere Patienten mit einer chronischen Pouchitis oder nach mit Kolitis ulcerosa assoziiertem Karzinom oder intra-epithelialer Neoplasie jährlich endoskopiert werden.

### Therapie von Juckreiz, Osteoporose, Fatigue

Bezüglich des praktischen Vorgehens bestehen keine prinzipiellen Unterschiede zum Vorgehen bei anderen cholestatischen Lebererkrankungen, insbesondere der PBC. Es wird daher auf das entsprechende Kapitel im Abschnitt PBC verwiesen. Ergänzend ist zu erwähnen, dass bei PSC vor medikamentöser Therapie des Pruritus eine endoskopisch behandelbare Ursache (dominante Striktur) ausgeschlossen bzw. interventionell therapiert werden sollte. Fatigue ist bei Patienten mit PSC deutlich seltener als bei PBC.

### Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit

#### EMPFEHLUNG 97

Es gibt keine Hinweise, dass eine Schwangerschaft den Verlauf der PSC negativ beeinflusst. Auch wenn die Rate frühzeitiger Entbindungen und Kaiserschnittgeburten möglicherweise leicht erhöht ist, hatte die PSC keinen negativen Einfluss auf das Neugeborene. Eine Schwangerschaft ist daher möglich, sollte aber möglichst durch einen Gastroenterologen/Hepato-logen begleitet und an einem erfahrenen Zentrum betreut werden.

*Empfehlung, Starker Konsens*

#### Kommentar

Zwei größere retrospektive Kohortenstudien aus Schweden und Deutschland untersuchten den Verlauf von Schwangerschaften bei PSC sowie deren Einfluss auf die Lebererkrankung [366, 542]. Der deutschen Studie zufolge ist die Fertilität von PSC-Patientinnen nicht eingeschränkt. Bei 20 % der Patientinnen während und bei 32 % nach der Schwangerschaft wurde eine leichte und passagere Erhöhung der Leberenzyme beobachtet. Bei zwei Patientinnen mit zunehmendem Pruritus während der Schwangerschaft wurde zudem eine schwangerschaftsassozierte intrahepatische Cholestase vermutet. Bei zwei weiteren Patientinnen besserte sich der Pruritus unter der Schwangerschaft. Schwerwiegende mütterliche Komplikationen traten in beiden Studien selbst bei bestehender Leberzirrhose und portalem Hypertonus nicht auf. Trotz fortgesetzter UDCA-Therapie wurde in beiden Studien keine erhöhte Rate fetaler Missbildungen registriert. Allerdings verzeichnete die schwedische Studie eine erhöhte Rate an vorzeitigen Entbindungen und an Kaiserschnittentbindungen. Liegt bei Patientinnen bereits eine Zirrhose vor, sollte vor einer geplanten Spontanentbindung der Varizenstatus überprüft werden.

### Verlauf und Prognose der PSC

#### EMPFEHLUNG 98

Der Mayo Risk Score, der Verlauf der alkalischen Phosphatase und das Vorhandensein von dominanten Stenosen können für die Einschätzung des Verlaufs der PSC genutzt werden. Allerdings dienen diese insbesondere der Einschätzung im Rahmen von Studien und nicht der individuellen Prognose einzelner Patienten. Weitere Prognosemarker werden zurzeit evaluiert.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

#### Kommentar

Die o. g. Marker konnten in verschiedenen Studien als Prädiktoren für den Verlauf der Erkrankung identifiziert und validiert werden. Der Mayo Risk Score kombiniert Laborwerte (Bilirubin, Albumin, GOT) mit Alter und stattgehabter Varizenblutung. Eine Vielzahl weiterer Marker wurde beschrieben. Es kann dafür keine generelle Empfehlung für die klinische Praxis ausgesprochen werden. Zu diesen möglichen Prädiktoren zählen u. a. Serummarker (ALP, Bilirubin, IgG4, IgE, Ca19 – 9), Marker in der Gallenflüssigkeit (ANCA, S100-Proteine), klinische Risikofaktoren (dominante Stenose, CED, immunologische Erkrankungen, biliäre Candidiasis, Alter), Prognosemodelle (Mayo Risk Score, Amsterdam Cholangiographic Scoring System, Child Pugh Score, MELD), genetische Varianten als Risikofaktor (SXR, MMP-2, MMP-3, IL-6, NKG2 D, FUT2, PNPLA3), ELF Score (enhanced liver fibrosis score) und Lebersteifigkeit (Transiente Elastografie) [414, 416, 423, 443, 445, 475, 476, 543 – 560].

#### STATEMENT 25

Neue MRT-Technologien wie zum Beispiel die Elastografie oder Perfusionsanalysen haben derzeit nur experimentellen Charakter.

*Statement, Starker Konsens*

#### Kommentar

Neue MRT-Techniken finden bei der Leberdiagnostik zunehmend Anwendung. Bei der Elastografie wird die mechanische Festigkeit/Elastizität von Gewebe bestimmt, was zum einen in der Tumordiagnostik angewendet werden kann, zum anderen aber auch bei der Diagnostik diffuser Gewebsveränderungen hilfreich sein kann [561]. Bei der Perfusion wird die Durchblutung von Gewebe quantifiziert, was zu einer genaueren Differenzierung zwischen gesundem Gewebe auf der einen Seite und pathologischem Gewebe (Tumor/Ischämie/Entzündung) auf der anderen Seite führen kann [562 – 565]. Jedoch finden diese MRT-Techniken im Rahmen der PSC-Diagnostik noch keine routinemäßige Anwendung.



#### EMPFEHLUNG 99

Eine Gastroskopie soll bei klinischem Verdacht auf eine Zirrhose bzw. eine portale Hypertension erfolgen.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

Eine Thrombozytenzahl < 150/nl kann als Hinweis auf eine portale Hypertension und Hypersplenismus gedeutet werden. Eine ERCP kann eine regelhafte Gastroskopie zum Varizenscreening nicht ersetzen.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

#### Kommentar

Diese Empfehlung basiert insbesondere darauf, dass sich bei einigen Patienten mit PSC eine klinisch relevante portale Hypertension vor der Ausbildung einer kompletten Zirrhose entwickelt. Im Übrigen gelten die Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Ösophagus- und Fundusvarizen bei Patienten mit Leberzirrhose anderer Genese [566].

#### Komplikationen der PSC

Basierend auf den Daten einer schwedischen Kohortenstudie mit einer medianen Beobachtungszeit von 5,7 Jahren ist das Risiko, ein Cholangiokarzinom (CCA) zu entwickeln, für PSC-Patienten 161-fach erhöht [567]. Das kumulative Risiko über 10 Jahre liegt bei 8% [568]. Dagegen kommen Gallenblasenkarzinome, die aus Gallenblasenpolypen entstehen, mit einer Häufigkeit um 2% deutlich seltener vor [453, 455, 569]. Hepatozelluläre Karzinome (HCC) wurden bei PSC beobachtet, sind aber ein sehr seltenes Ereignis, sodass keine spezifische HCC-Überwachung indiziert scheint [569, 570]. Das Risiko für ein Pankreaskarzinom scheint erhöht zu sein und lag in einer schwedischen Kohorte 14-fach oberhalb dem der Kontrollgruppe [567, 571]. PSC-Patienten mit assoziierter Kolitis haben ein erhöhtes Kolonkarzinomrisiko (s. o.).

#### Überwachungsuntersuchungen (Koloskopie bei CED s. oben)

#### EMPFEHLUNG 100

Bei klinischer Verschlechterung sollte eine Überprüfung der Laborwerte (zumindest AP, gGT, GOT, GPT, Bilirubin) durchgeführt und ggf. weitere Diagnostik veranlasst werden. Bei klinisch stabilem Befund erscheint eine Kontrolle der Laborwerte alle 3–6 Monate sinnvoll.

*Empfehlung, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 101

Bei Patienten mit PSC ohne CED sollte alle 3–5 Jahre oder bei Auftreten von Symptomen eine erneute Ileokoloskopie erfolgen, um das Neuaufreten einer CED abzuklären.

*Empfehlung, Konsens*

#### EMPFEHLUNG 102

Bei Patienten mit PSC soll alle 6–12 Monate eine Abdomensonografie (Zeichen der Leberzirrhose, Milzgröße, Gallenwegveränderungen, Leberaufvergrößerungen, Gallenblasenpolypen) durchgeführt werden.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

Bei Leberzirrhose sollte diese halbjährlich erfolgen.

*Empfehlung, Starker Konsens*

#### Kommentar

Patienten mit PSC haben ein 10–20%iges Lebenszeitrisko für die Entwicklung eines Cholangiokarzinoms (CCA) sowie eines Gallenblasenkarzinoms [418, 572, 573] und sollten daher mindestens einmal jährlich eine Abdomensonografie erhalten. Daten, die einen Vorteil dieser Überwachung aufzeigen, fehlen jedoch. Die Kontrastmittelsonografie kann zur Differenzierung von intrahepatischen CCA und HCC helfen [574]. Die mittels Sonografie ermittelte Milzgröße kann für die Abschätzung des Fibrosegrads der Leber sowie für die Prognose herangezogen werden [575].

#### Scherwellenelastografie

Die Scherwellenelastografie (wie die Transiente Elastografie (TE), Punktscherwellenelastografie wie die Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Quantification oder 2D-Scherwellen) kann Gewebeeigenschaften (Einheit in kPa – Kilopascal oder in m/s) durch Bestimmung von Scherwellenausbreitungsgeschwindigkeiten messen. Studien an Patienten mit PSC zeigten eine diagnostische Genauigkeit von 83–95% für die Diagnose einer fortgeschrittenen Fibrose und von 88–96% für die Diagnose einer Leberzirrhose [445, 576]. Dabei zeigte sich, dass ein jährlicher Anstieg der Elastografiewerte > 1,3kPa mit einer deutlich erhöhten leberassoziierten Komplikationsrate und Mortalität assoziiert ist. Je höher der Ausgangswert und je höher der jährliche Anstieg, desto schlechter war die Prognose [445]. Zu beachten ist der Einfluss des Gallestaus im rechten Leberlappen auf die Elastizität, weswegen eine Bildgebung der Gallenwege vor Elastografie erfolgen sollte [577].

#### EMPFEHLUNG 103

Eine MRT-Untersuchung kann als Verlaufskontrolle alle 12–24 Monate durchgeführt werden.

*Empfehlung offen, Konsens*

Sie sollte bei klinischer Verschlechterung durchgeführt werden. Die Untersuchungen sollten entsprechend den oben genannten Vorgaben (Diagnosestellung) erfolgen.

*Empfehlung, Konsens*

#### Kommentar

Die MRT/MRCP eignet sich aufgrund des nichtinvasiven Charakters, der fehlenden Strahlenexposition des Patienten und der guten diagnostischen Genauigkeit als Follow-up-Methode. Dabei

geht es zum einen um die Früherkennung von malignen Lebererkrankungen, zum anderen um die Bewertung der Veränderungen des Gallengangsystems. Eine Senkung der Mortalität durch Follow-up-MRT konnte bisher bei Patienten mit PSC jedoch nicht gezeigt werden.

#### EMPFEHLUNG 104

Patienten mit einer dominanten Stenose sollen einer weiteren Abklärung mittels einer MRT, ergänzt um eine MRCP, sowie einer ERCP mit Bürstenzytologie oder Zangenbiopsie zugeführt werden.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

Die FISH-Analyse kann die diagnostische Aussagekraft der Bürstenzytologie erhöhen.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 104A

Bei weiterbestehendem Verdacht auf ein CCA trotz negativer Diagnostik sollte eine kurzfristige erneute Reevaluation, ggf. mit Wiederholung der Untersuchungen, oder bei therapeutischer Relevanz eine Klärung im Rahmen einer explorativen Laparotomie erfolgen.

*Empfehlung, Konsens*

#### Kommentar

Die Unterscheidung der benignen von der malignen Stenose ist eines der klinisch relevantesten Probleme bei Patienten mit PSC. Es sollten möglichst verschiedene Verfahren angewendet werden, um den Verdacht eines CCA weitestgehend zu bestätigen oder auszuschließen [578, 579]. Die PET-CT-Untersuchung wird kontrovers diskutiert. Eine Cholangioskopie wird von einigen Zentren insbesondere zur gezielten Gewebeentnahme favorisiert. Auch eine Wiederholung bereits erfolgter Untersuchungen erzielt in manchen Fällen eine Diagnosesicherung.

#### EMPFEHLUNG 105

CA19-9 und CEA können zur Überwachung bei Patienten mit PSC zur möglichen Frühdiagnostik eines CCA bestimmt werden.

*Empfehlung offen, Konsens*

#### Kommentar

Die bisher einzige prospektive Evaluation von CA19-9 zur Tumorfriherkennung blieb ohne positives Ergebnis, es traten im Rahmen der 3-jährigen Studie und des anschließenden 5-jährigen Follow-up allerdings nur 4 CCA auf, so dass die Aussagekraft der Studie letztlich eingeschränkt bleibt [580]. In zwei größeren retrospektiven Untersuchungen wurden optimale Grenzwerte für CA19-9 von 88,5 U/ml und 129 U/ml ermittelt. In der ersten

Studie ergab sich dabei eine Sensitivität von 78,0% und eine Spezifität von 90,3% [581], die Sensitivität in der zweiten Studie lag bei 78,6% und die Spezifität bei 98,5% [582]. In der letztgenannten Studie zeigten sich insbesondere deutliche Unterschiede im CA19-9 zwischen Patienten mit benignen und malignen Gallenwegstrikturen [582]. Im Rahmen der Interpretation der CA19-9-Messwerte ist zu beachten, dass ca. 10% der Bevölkerung genetisch determiniert kein CA19-9 exprimieren können. Diese Patienten weisen zudem eine Lewis-negative Blutgruppe auf. Zugrunde liegen Polymorphismen in Genen verschiedener Fucosyltransferasen. Die Kenntnisse dieser Polymorphismen halfen die Rate falsch positiver Ergebnisse um fast die Hälfte zu reduzieren und lieferten eine Erklärung für anderweitig unklar erhöhte CA19-9-Werte [581]. Diese unklar erhöhten CA19-9-Werte treten bei etwa einem Drittel der PSC-Patienten auf, obwohl kein Tumor oder eine andere Erklärung vorliegt [583]. Dabei scheint auch die Inflammation des Epithels eine Rolle zu spielen [584]. Die Datenlage für CEA ist deutlich schlechter im Vergleich zu CA19-9, es liegen lediglich retrospektive Daten vor. In den größten bisher durchgeführten Studien zeigte sich, dass die Sensitivität deutlich unter der von CA19-9 lag, während die Spezifität zwischen 78,4 und 90,8% und damit auf dem Niveau der Spezifität von CA19-9 lag [581, 585-587]. Die Grenzwerte wurden bei 3,2 ng/ml, 5 ng/ml und 5,2 ng/ml bestimmt. Zur Unterscheidung von benignen (n = 13) und malignen (n = 7) Stenosen bei PSC-Patienten ergab sich bei einem Grenzwert von 5 ng/ml eine Sensitivität und Spezifität von 100% [588]. Die Bestimmung von CA 19-9 und CEA wird häufig auch bei neu aufgetretenen Stenosen zur Unterscheidung der Dignität durchgeführt.

#### EMPFEHLUNG 106

Gallenblasenpolypen sollten regelmäßig sonografisch überwacht werden. In allen Fällen sollte die Indikation zur Cholezystektomie diskutiert werden, bei Polypen über 8 mm oder Größenprogredienz sollte aufgrund des erhöhten Karzinomrisikos unter Berücksichtigung der Leberfunktion eine Cholezystektomie erfolgen. Die Komplikationsrate der Cholezystektomie steigt mit nachlassender Leberfunktion an.

*Empfehlung, Starker Konsens*

#### Kommentar

Raumforderungen oder Polypen der Gallenblase treten bei ca. 6-13,7% der Patienten auf; in etwa der Hälfte der Fälle handelt es sich dabei um Karzinome [453, 455]. Mit der frühzeitigen Cholezystektomie steht eine kurative Therapie zur Verfügung. Das Risiko für ein Gallenblasenkarzinom steigt mit zunehmender Größe des Polypen an. Bei einem Grenzwert von 0,8 cm ergeben sich eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 70% [454]. Bei Polypen >0,8 cm sollte daher eine Cholezystektomie erfolgen. Bei Polypen kleiner 0,8 cm erscheint es vor dem Hintergrund, dass vermutlich eine Dysplasie-Karzinom-Sequenz vorliegt [589], aber ebenfalls empfehlenswert, mit dem Patienten eine frühzeitige Cholezystektomie zu besprechen. Für eine frühzeitige Cholezystektomie in diesen Fällen spricht auch, dass die Komplikationsrate

mit Verschlechterung der Leberfunktion (ab Child Pugh B) ansteigt [454].

### Variante Syndrome/Überlappungsform mit AIH (Overlap)

Bei bis zu 10% der Patienten ist ein Overlap-Syndrom mit einer Autoimmunen Hepatitis beschrieben. Insbesondere bei PSC-Patienten mit deutlich erhöhten Transaminasen und Serum-IgG-Spiegeln sollte an eine zusätzliche AIH gedacht werden [113, 590]. Bei ihnen ist dann ggf. eine Leberpunktion indiziert, um zu einer endgültigen Diagnose zu gelangen [466, 485]. Cut-offs der Transaminasen oder des Serum-IgG, die hinweisend auf eine zusätzliche AIH sind, können derzeit nicht definiert werden.

## Pädiatrische Autoimmune Lebererkrankungen – Besondere Aspekte im Kindes- und Jugendalter

### 1. Pädiatrische Autoimmune Hepatitis (pädiatrische AIH)

#### STATEMENT 26

Bei Kindern und Jugendlichen wird die AIH in die Subtypen AIH1 und AIH2 unterteilt. Darüber hinaus wird die mit AIH assoziierte sklerosierende Cholangitis von einigen Autoren als autoimmun sklerosierende Cholangitis (ASC) bezeichnet.  
*Starker Konsens*

#### Kommentar

Die ASC [591] wird im Abschnitt über die sklerosierenden Cholangitiden des Kindes- und Jugendalters behandelt.

#### Ätiologie und Pathogenese der pädiatrischen AIH

Die Ätiologie ist wie bei Erwachsenen unbekannt. Die genetische Prädisposition weist gegenüber Erwachsenen Unterschiede auf. Während bei der AIH1 in Nordeuropa HLA-DRB1\*0301 und bei der AIH2 HLA-DRB1\*0701 assoziiert ist, ist HLA-DRB1\*0401 mit einem protektiven Effekt verbunden [16].

In Südamerika ist die AIH1 am häufigsten mit HLA-DRB1\*1301 assoziiert [592].

#### Epidemiologie und klinische Präsentation

#### STATEMENT 27

Inzidenz und Prävalenz im Kindes- und Jugendalter werden mit 4 bzw. 30–40 pro 1000 000 angegeben; dabei tritt sie im Verhältnis 2:1 (pädiatrische AIH1 zu pädiatrischer AIH2) auf.  
*Starker Konsens*

#### Kommentar

Für das Kindes- und Jugendalter liegen nur vereinzelte und nur geografisch begrenzte Bereiche betreffende epidemiologische Daten vor [593, 594]. Die pädiatrische AIH tritt im gesamten Kindes- und Jugendalter (0 bis 17 Jahre) auf.

Die AIH2 ist häufiger im Kindes- und Jugendalter. Junge Kinder, Säuglinge (1. Lebensjahr) und sogar Neugeborene (bis 28. Lebensstag) können betroffen sein. Daher ist das mediane Alter bei der pädiatrischen AIH1 mit 11 Jahren höher als bei der pädiatrischen AIH2 mit 7 Jahren [591].

#### STATEMENT 28

Bei beiden pädiatrischen AIH-Typen besteht mit 75–80% eine deutliche Mädchenwendigkeit.  
*Starker Konsens*

#### STATEMENT 29

Die klinische Symptomatik der pädiatrischen AIH ist sehr variabel. Im Vergleich zur adulten Form verläuft sie aber generell eher schwerer und aggressiver.  
*Starker Konsens*

#### Kommentar

Ca. 40% zeigen Symptome einer akuten (Virus-)Hepatitis, aber auch ein fulminantes bzw. akutes Leberversagen (ALV) vor allem bei der AIH2 wird in bis zu 43% beobachtet [16, 595], was in bis zur Hälfte der Fälle zur Lebertransplantation führt [596]. 25–40% weisen nur unspezifische Symptome wie Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit oder Müdigkeit auf, was zur Diagnoseverzögerung führt [16]. Jeder 10. Patient wird zufällig im Rahmen einer Routineuntersuchung oder bei Manifestation eines portalen Hypertonus diagnostiziert [16]. Die pädiatrische AIH führt unbehandelt zur schnellen Zirrhoseprogression, bei pädiatrischer AIH1 zeigt sich bei Diagnose oft eine relevante Lebersynthesestörung [591].

#### STATEMENT 30

Unabhängig von der klinischen Präsentation liegt bei ca. 1/3 der pädiatrischen AIH-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein zirrotischer Umbau vor.  
*Starker Konsens*

#### Kommentar

Die Leberzirrhose [16, 597] zum Zeitpunkt der Diagnose scheint das transplantatfreie Überleben nicht zu beeinflussen [598], sie ist aber die häufigste Transplantationsindikation bei einer pädiatrischen AIH [599].

**STATEMENT 31**

Die pädiatrische AIH ist überdurchschnittlich häufig mit anderen, v. a. immun-vermittelten Erkrankungen assoziiert.  
*Starker Konsens*

**Kommentar**

Die Assoziation mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) findet sich bei pädiatrischer AIH1 in 20 % und bei AIH2 lediglich in ca. 12 % [591]. In 40 % aller pädiatrischen AIH-Patienten ist die Familienanamnese positiv für Autoimmunerkrankungen [16, 591].

Bei ca. 20 % der pädiatrischen AIH Patienten treten diese auf im Zusammenhang mit [16, 591]:

1. Thyreoiditis,
2. Vitiligo,
3. Diabetes mellitus Typ 1,
4. nephrotischem Syndrom.

Einzelfälle und Fallserien beschreiben überdies eine pädiatrische AIH bei [36, 600 – 603]:

1. autosomal-rezessiv monogenetisch bedingtem APECED-Syndrom (Autoimmune Polyendokrinopathie-Candidiasis-ektodermale Dystrophie), bei dem 20 % der Fälle die Kriterien einer AIH2 erfüllen,
2. IPEX-Syndrom (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked),
3. isolierter, partieller Defizienz der HLA-Klasse-III-Komplement-Komponente C4,
4. PFAPA (periodic fever-aphthous stomatitis-pharyngitis-cervical adenitis),
5. 22q13-Deletionssyndrom.

**EMPFEHLUNG 107**

Die Diagnostik der pädiatrischen AIH soll bereits primär mögliche assoziierte Erkrankungen berücksichtigen (z. B. Stuhl-Calprotectin, Urin-Protein, TSH).  
*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

**Diagnose der pädiatrischen AIH****STATEMENT 32**

Die Diagnose der pädiatrischen AIH ergibt sich aus einer typischen, wenn auch nicht pathognomonischen Symptom- und Befundkonstellation aus Anamnese, klinischen Symptomen, Laborbefunden, Leberhistologie und Bildgebung, die der adulten AIH ähnelt.  
*Starker Konsens*

**Kommentar**

Charakteristische Autoantikörper der pädiatrischen AIH1 sind ANA und/oder Anti-SMA. Mindestens einer dieser beiden Antikörper lässt sich bei bis zu 100 % der pädiatrischen Patienten mit AIH1 nachweisen [604]. Für die AIH2 sind Anti-LKM1 (in einigen Fällen auch LC1-Autoantikörper) charakteristisch; auch sie liegen in annähernd 100 % der Fälle mit pädiatrischer AIH2 vor [75].

Laborchemisch sind das Serumbilirubin und die Aminotransferasen bei AIH2 höher [16], bei AIH1 finden sich bei Diagnose häufiger eine Zirrhose und erniedrigte Lebersyntheseparameter (Gerinnung und Albumin). Die typische Erhöhung des IgG zeigt sich bei 15 % der pädiatrischen AIH1 und 25 % der pädiatrischen AIH2 nicht. Letztere weisen typischerweise einen IgA-Mangel auf [16]. Der Nachweis von Anti-SLA/LP-Autoantikörpern (ca. 50 % bei pädiatrischer AIH1 und pädiatrischer AIH2) ist mit einem schwereren Krankheitsverlauf und einer höheren Rezidivrate assoziiert [605].

Bei gesunden Kindern und Jugendlichen sind Autoantikörpertiter selten, daher sind schon niedrige Titer relevant (für ANA und SMA Titer  $\geq 1:20$  und für LKM1 sogar  $\geq 1:10$ ). Auch bei der pädiatrischen AIH sind sie kein spezifisches Diagnosekriterium.

**EMPFEHLUNG 108**

Zur Diagnose der pädiatrischen AIH soll ein modifizierter IAIHG-Score angewandt werden.  
*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

**Kommentar**

Wegen der in der Pädiatrie abweichenden Differenzialdiagnosen ist der für Erwachsene etablierte IAIHG-Score ungeeignet [606]. Der vereinfachte AIH-Score [140] ist bei Anpassung der Autoantikörpertiterhöhen (siehe ► **Tab. 1**) mit hoher Sensitivität und Spezifität einsetzbar [607]. Statt IgG kann bei der pädiatrischen AIH auch der Immunglobulintiter eingesetzt werden. Bei einem Scorewert von 6 ist eine pAIH wahrscheinlich, bei einem Wert  $\geq 7$  gesichert. Die Leberbiopsie ist dabei auch im Kindes- und Jugendalter unverzichtbar. Zum Ausschluss der ASC ist immer zusätzlich eine Cholangiografie im Rahmen einer MRCP notwendig [124, 607] ► **Tab. 8** modifizierter AIH Score für pädiatrische AIH.

**EMPFEHLUNG 109**

Auch bei Kindern und Jugendlichen soll zur Sicherung der Diagnose eine Leberbiopsie durchgeführt werden. Der Nachweis von Autoantikörpern ist für die Diagnose nicht ausreichend.  
*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

**Kommentar**

Die Risiken einer Leberbiopsie [607] müssen gegenüber dem Nutzen abgewogen werden; dabei darf die histologische Beurteilung bei klinischem Verdacht nicht die Einleitung einer Therapie verzögern.

► **Tab. 8** Modifizierter pädiatrischer AIH Score (modifiziert nach [607]).

Variable	Grenzwert	Punkte
ANA u/o SMA	≥ 1:20	1 <sup>1</sup>
	≥ 1:40	2 <sup>1</sup>
oder LKM1	≥ 1:10	2 <sup>1</sup>
oder SLA/LP	positiv	2 <sup>1</sup>
IgG u/o Immunglobuline	> obere Norm (ON)	1
	> 10 % >ON	2
Leberhistologie	mit AIH vereinbar	1
	für AIH typisch	2
Fehlen einer Virushepatitis	Ja	2

<sup>1</sup> Summe aller Autoantikörper max. 2.

Die drug-induced liver injury (DILI) als Differenzialdiagnose zur pädiatrischen AIH ist im Kindes- und Jugendalter von geringer Bedeutung. Für Minocyclin sind Einzelfälle bei Jugendlichen beschrieben [608].

## Therapie der pädiatrischen AIH

### EMPFEHLUNG 110

Die Therapie der AIH bei Kindern und Jugendlichen erfolgt unter Beachtung spezifischer Dosierungen analog zur Therapie der erwachsenen Patienten.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

#### Kommentar

Trotz eines oft akuten und aggressiven Verlaufs der pädiatrischen AIH ist das Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie gut; nur in 10 % wird unter adäquater Behandlung eine Lebertransplantation notwendig, unbehandelt ist die Zirrhoseprogression mit Lebersversagen rasch [591].

### EMPFEHLUNG 111

Therapieziel ist das Erreichen und der Erhalt der Remission. Remission ist definiert als klinische Symptommfreiheit bei Normalisierung von Aminotransferasen, IgG-Spiegeln und Entzündungszeichen im Leberbiopsat.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

#### Kommentar

*Predniso(lo)n*

Die Induktionstherapie wird mit 2 mg/kg Körpergewicht [KG]/Tag, maximal 60 mg tgl. durchgeführt. Nach Therapieansprechen

(deutlicher Abfall bzw. Normalisierung der Aminotransferasen) wird die Dosis langsam schrittweise über 4–8 Wochen reduziert. Die maximale langfristige Dosierung sollte 6 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF)/Tag bzw. 0,2 mg/kg KG/Tag nicht überschreiten; in der Regel ca. 2,5–5 mg einmal am Morgen, in Kombination mit Azathioprin [163, 609]. Dauerhaft höhere Dosierungen sind im Kindes- und Jugendalter zu vermeiden. Täglich alternierende Gaben, sind nicht zu empfehlen. Niedrige tägliche Dosen sind für den Remissionserhalt [610] effektiver und ohne erhöhtes Risiko für Wachstumsstörungen bzw. Kleinwuchs [611].

#### *Budesonid*

Bei Kindern und Jugendlichen zeigte sich für Budesonid keine überlegene Wirksamkeit gegenüber konventionellen Kortikosteroiden, allerdings zeigten sich geringere Nebenwirkungen im Vergleich zu einer relativ hohen Predniso(lo)n-Dauertherapie (10 mg tgl.), so dass Budesonid als Reservemedikament bei steroidabhängigem Langzeitverlauf eingesetzt werden kann (in Kombination mit Azathioprin: Initialtherapie mit 3 × 3 mg für 2 Wochen. Dauertherapie mit 2 × 3 mg [609, 612]. Ohne weitere prospektive Studien für Kinder und Jugendliche ist die generelle Anwendung nicht zu empfehlen.

#### *Azathioprin*

### STATEMENT 33

Die Datenlage erlaubt keine generelle Empfehlung einer TPMT-Bestimmung und/oder der Bestimmung von Azathioprinmetaboliten im Blut.

*Starker Konsens*

#### Kommentar

Zur Reduktion der Kortikosteroidhaltungsdosis in der Remissionserhaltung benötigen 85 % aller Patienten Azathioprin, wobei der sinnvolle Zeitpunkt des Beginns einer Azathioprintherapie nicht untersucht ist. Die potenzielle Hepatotoxizität lässt Zurückhaltung früh in der Behandlung und bei Zirrhose sinnvoll erscheinen. Azathioprin wird in einer Dosierung von 1 mg/kg KG/Tag bis maximal 2 mg/kg KG/Tag in Kombination mit Predniso(lo)n oder auch als Einzeltherapie eingesetzt [609]. Für die Therapiesteuerung durch Thiopurin-Methyltransferase (TPMT)-Aktivität und Azathioprinmetabolite im Blut liegen keine ausreichenden Daten vor [613].

#### *Mycophenolat-Mofetil (MMF)*

Bei Nichterreichen einer Remission (10 %) mit Predniso(lo)n und Azathioprin sowie bei Azathioprinunverträglichkeit kann MMF in Kombination mit Predniso(lo)n eingesetzt werden. Eine initiale Dosierung von 20 mg/kg KG tgl. wird stufenweise auf bis zu 40 mg/kg KG tgl. gesteigert [614], um gastrointestinale Nebenwirkungen zu minimieren.

#### *Calcineurininhibitoren*

Als Zweitlinientherapie können Calcineurininhibitoren eingesetzt werden, für die es keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit gibt [609]. Mit Ciclosporin A gelingt es, Remissionen zu induzieren [615], wobei initial die Dosierung 1–3 mg/kg KG/Tag in 2–3 Einzelgaben umfasst (Serumnüchternzielspiegel von 150–200 ng/ml). Nach Erreichen der Remission wird die Dau-



ertherapie in reduzierter Dosis (Serumnüchternzielspiegel von ca. 100 ng/ml) fortgeführt [609].

#### *Tacrolimus*

Für Tacrolimus besteht derzeit keine definierte Indikation für das Kindes- und Jugendalter. Der Einsatz bei Erwachsenen und in der Transplantationsmedizin legt allerdings eine Rolle als Zweitlinientherapie bei steroidresistenter AIH nahe [188, 604].

#### *Rituximab*

Einzelberichte beschreiben den Einsatz von Anti-CD20-Antikörpern als Rescuetherapie therapierefraktärer pädiatrischer AIH, was spezialisierten Zentren vorbehalten sein sollte [616].

## 2. Sklerosierende Cholangitis bei Kindern und Jugendlichen

### STATEMENT 34

Der Begriff „sklerosierende Cholangitis (SC)“ soll bei pädiatrischen Patienten in vier Subtypen differenziert werden:

1. Neonatale SC
2. SC mit autoimmunen Merkmalen – Autoimmune Hepatitis [AIH]-PSC-Overlap oder Autoimmun-SC [ASC] genannt
3. Primäre SC (PSC) mit fehlenden Zeichen eines (Auto-)Immunprozesses
4. Sekundäre SC (SSC)

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

### Kommentar

Die Klassifikation in 4 Subtypen [617, 618] der SC wird in der Literatur nicht einheitlich definiert, insbesondere wird meist nicht zwischen AIH-PSC-Overlap bzw. ASC und PSC differenziert. Bisher wurden in 7 Studien 296 Kinder und Jugendlichen mit SC erfasst [594, 619 – 624].

Ad (1): Die Neonatale SC (NN-SC) ist eine ätiologisch unklare Erkrankung, die in ca. 40% bei Kindern konsanguiner Eltern auftritt und damit auf ein autosomal-rezessives Vererbungsmuster deutet [619]. Die NN-SC kann mit kongenitaler Ichthyose (neonatales Ichthyose-sklerosierende-Cholangitis[NISCH]-Syndrom) oder subvalvulären Aortenstenosen assoziiert sein [625].

Ad (2): Im Gegensatz zu Erwachsenen zeigen Kinder und Jugendliche mit SC häufig (auto)immune Merkmale, die weitgehend äquivalent zu denen bei pädiatrischer AIH sind. Dafür werden uneinheitlich die Begriffe „AIH-PSC-Overlap“ oder „ASC“ verwendet. Die Prävalenz entspricht jener der pädiatrischen AIH Typ 1 [621, 623].

Ad (3): Die pädiatrische PSC ist eine SC ohne Zeichen eines immunreaktiven Prozesses (Autoimmunerkrankungen, „Immundefekt“-Erkrankungen wie Hyper-IgM-Syndrom). Sie entspricht dem Bild einer frühen adulten PSC [619, 623, 626 – 628].

Ad (4): Die sekundäre SC (SSC) unterscheidet sich von der PSC dadurch, dass diese oft im Rahmen der Langerhanszell-Histiozytose und anderer Immundefekte auftritt, in der Literatur aber oft der PSC zugeordnet wird [627, 628]. Eine SSC wird auch bei der zystischen Fibrose, bei Psoriasis, Sichelzellanämie, Stammzell- oder Lebertransplantation beobachtet [619].

### Klinik der SC

#### STATEMENT 35

Bei der neonatalen SC haben Säuglinge in den ersten Lebenswochen einen prolongierten Ikterus und acholische Stühle, später können sie sich anikterisch mit unspezifischen klinischen Symptomen präsentieren.

*Starker Konsens*

#### STATEMENT 35 A

Kinder und Jugendliche mit AIH-PSC-Overlap bzw. ASC präsentieren sich klinisch wie bei einer pädiatrischen AIH (siehe dort). Eine ASC assoziiert mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) findet sich in circa 50% der Fälle.

*Starker Konsens*

#### STATEMENT 36

Kinder und Jugendlichen mit einer PSC sind häufig beschwerdefrei (20%) oder zeigen unspezifische Zeichen einer Lebererkrankung (Ikterus, abdominelle Beschwerden, Hepatomegalie, Splenomegalie, Aszites). Symptome wie Pruritus und Fatigue treten i. d. R. erst im fortgeschrittenen Stadium auf [617, 623, 626].

*Starker Konsens*

#### STATEMENT 37

Bei Kindern und Jugendlichen können vermindertes Wachstum oder fehlender Pubertätsbeginn bzw. eine verzögerte Pubertätsentwicklung Hinweise auf eine PSC sein.

*Starker Konsens*

#### STATEMENT 38

Eine PSC tritt vermehrt bei männlichen Kindern und Jugendlichen (62%) auf, das durchschnittliche pädiatrische Manifestationsalter liegt zwischen 7 und 15 Jahren.

*Starker Konsens*

### STATEMENT 39

Es gibt eine familiäre Häufung; erstgradig Verwandte von PSC-Erkrankten haben ein 4-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko [617].

*Starker Konsens*

### STATEMENT 40

Bis zu 81 % der Kinder und Jugendlichen mit PSC leiden auch an einer CED [594, 624].

*Starker Konsens*

#### Kommentar

Ca. 1 % aller pädiatrischen Fälle mit CED weist bei Diagnose eine PSC auf [629]. Bei sekundärer SC stehen i. d. R. klinisch die zugrunde liegenden (auslösenden) Erkrankungen im Vordergrund [619].

#### Diagnose der SC

### EMPFEHLUNG 113

Ist differenzialdiagnostisch eine Gallengangatresie nicht sicher ausgeschlossen, soll zum Nachweis einer NNSC innerhalb der ersten 70 Lebensstage eine direkte Cholangiografie (ERCP oder intraoperative Cholangiografie) durchgeführt werden.

*Starke Empfehlung, Konsens*

#### Kommentar

Neugeborene und Säuglinge mit einer NN-SC leiden schon in den ersten Lebenswochen an einer obstruktiven Cholestase mit konjugierter Hyperbilirubinämie, acholischen Stühlen und kontinuierlich erhöhten Cholestaseparametern im Serum. Diagnostisch ist die MRCP v. a. im Säuglings- und Kleinkindalter wenig sensitiv und spezifisch, weshalb eine ERCP oder eine intraoperative direkte Cholangiografie [596, 599] notwendig ist [449, 591]. Bildmorphologisch finden sich Veränderungen der intra- und/oder extrahepatischen Gallengänge wie bei einer PSC. Histologisch wird eine portale Fibrose mit dukulärer Proliferation beobachtet, die später in eine biläre Zirrhose übergehen kann [630].

### EMPFEHLUNG 114

In der pädiatrischen Kohorte kann die gGT/AST(GOT)-Ratio bestimmt werden.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

#### Kommentar

AIH-PSC-Overlap-Syndrom bzw. ASC entsprechen laborchemisch dem Profil einer pädiatrischen AIH mit oft deutlich erhöh-

ten Aminotransaminasen, erhöhter gGT, erhöhten IgG-Spiegeln sowie Autoantikörpern (siehe auch Abschnitt pädiatrische AIH). Zur Beurteilung, ob neben einer AIH auch eine ASC vorliegt, ist zum Ausschluss einer Fehlbewertung durch Knochen-AP bei pädiatrischen Patienten die gGT/AST(GOT)-Ratio der ALP(AP)/AST-Ratio vorzuziehen [606].

### EMPFEHLUNG 115

Bei Verdacht auf eine ASC (bzw. ein AIH/PSC-Overlap-Syndrom) soll eine Leberbiopsie gewonnen werden.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

#### Kommentar

Bei 75 % der pädiatrischen Patienten mit einer ASC finden sich histologische Zeichen wie eine chronische, nichteitrig destruiende Cholangitis, floride Gangläsionen, konzentrische peridukta- le Fibrose, fibröse Obliteration der Gallengänge und Duktopenie. Bei Verdacht auf das Vorliegen eines AIH-PSC-Overlap-Syndroms bzw. einer ASC ist daher eine Leberbiopsie indiziert [466]. Allerdings weisen auch 25 % der ASC-Patienten trotz Nachweises einer ASC per Cholangiografie histologisch keine Veränderungen auf, die eine Beteiligung der Gallengänge belegen [626].

### EMPFEHLUNG 116

Bei der pädiatrischen AIH sollte eine MRCP durchgeführt werden.

*Empfehlung, Starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 117

Wenn diese nicht hinreichend aussagekräftig ist, kann eine ERCP durchgeführt werden. Bei einem pädiatrischen Patienten mit einer SC soll eine Bestimmung der AIH-relevanten Antikörper (siehe oben) erfolgen.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 118

Zur differenzialdiagnostischen Abklärung einer IgG4-assoziierten Cholangitis kann im Rahmen der Primärdiagnostik IgG4 im Serum bestimmt werden.

*Empfehlung offen, Konsens*

#### Kommentar

Die pädiatrische Datenlage umfasst bislang nur einen einzigen Fall einer IgG4-assoziierten Cholangitis [631].

**EMPFEHLUNG 119**

Wegen der Assoziationen von SC mit CED sollen bei entsprechendem Verdacht die Messung eines fäkalen Entzündungsmarkers (z. B. Calprotectin) und evtl. eine Endoskopie (Ösophago-Gastro-Duodenoskopie und Ileokoloskopie) durchgeführt werden [621, 623].

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

Darüber hinaus können Routinemessungen eines fäkalen Entzündungsmarkers (z. B. alle 2 Jahre) durchgeführt werden.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

**STATEMENT 41**

Bei Kindern und Jugendlichen mit PSC sind i. d. R. keine AIH-typischen Autoantikörper nachweisbar.

*Starker Konsens*

**Kommentar**

Obwohl pädiatrische AIH-typische Autoantikörper bei einer PSC im Gegensatz zur SC meist fehlen, können wie bei Erwachsenen Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA) detektiert werden [594]. Die pädiatrische PSC zeichnet sich durch erhöhte Cholestaseparameter aus (z. B. gGT, Gesamtgallensäuren), wobei die alkalische Phosphatase (AP) oft normwertig und wegen ihres potenziell osteogenen Ursprungs diagnostisch problematisch ist. Die Aminotransferasen im Serum können isoliert erhöht sein [620]. Zukünftig könnte auch bei pädiatrischen Patienten die Bestimmung von Suszeptibilitätsloci hilfreich sein [632, 633].

**EMPFEHLUNG 120**

Bei charakteristischer Konstellation einer PSC kann auf eine Leberbiopsie zur Diagnosestellung verzichtet werden, wenn keine Hinweise für eine AIH vorliegen.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

**EMPFEHLUNG 121**

Routineverlaufskontrollen mittels Leberbiopsien sollen nicht durchgeführt werden.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

**Kommentar**

Eine small duct sclerosing cholangitis (SDSC) wurde häufiger bei Kindern und Jugendlichen als bei Erwachsenen beschrieben und könnte eine Frühform der PSC repräsentieren [622]. Die histologischen Zeichen sind vergleichbar mit denen bei Erwachsenen. Außer in dieser Konstellation ist eine Leberbiopsie bei klassischer PSC-Konstellation zur Diagnosestellung und zur Verlaufsbeurteilung nicht obligat [621]. Wegen der Assoziation von

sowohl ASC als auch PSC mit CED ist auch im Kindes- und Jugendalter die Überprüfung einer Darmentzündung indiziert (fäkaler Entzündungsmarker, Endoskopie).

**EMPFEHLUNG 122**

Bei pädiatrischer SC mit langanhaltender Cholestase und/oder fortgeschrittener Lebererkrankung sollten Körpergewicht, Größe und andere Entwicklungsparameter wie Pubertätsstadien mindestens 3-monatlich kontrolliert werden.

*Empfehlung, Starker Konsens*

**EMPFEHLUNG 123**

Die Vorstellung in einem spezialisierten pädiatrischen Zentrum soll in Analogie zur Erwachsenenmedizin erfolgen.

*Starke Empfehlung, Konsens*

**Kommentar**

Die Entwicklungsparameter können durch die cholestasebedingte Malabsorption von Fetten und fettlöslichen Vitaminen pathologisch sein [619, 623, 626]. Eine interdisziplinäre spezialisierte Behandlung ergibt sich oft aus den komplexen Grunderkrankungen einer SC.

**Therapie und Verlauf der SC****EMPFEHLUNG 124**

Liegt eine relevante Cholestase vor, können eine Ernährungstherapie bzw. -ergänzung mit mittelkettigen Triglyceriden (MCT) und eine Substitution mit fettlöslichen Vitaminen erfolgen.

*Empfehlung offen, Konsens*

**Kommentar**

Die Substitution mit fettlöslichen Vitaminen sollte mit folgenden Startdosen vorgenommen werden: Vitamin A: 3000 IE/Tag, 25-hydroxy-Vitamin D: 1000 IE/Tag, Vitamin E: 25 mg/kg/Tag, Vitamin K: 2 mg tgl [597]. Anstelle von 25-hydroxy-Vitamin D kann die Substitution mit 1,25-dihydroxy-Vitamin D erfolgen. Da der individuelle Bedarf eines Patienten sehr unterschiedlich ist, ist ein dreimonatliches Monitoring des Vitaminstatus – Blutvitaminspiegel (Vitamin A und E), Parathormon und 25-OH-Cholecalciferol (Vitamin D) sowie der Gerinnungsfaktoren (Vitamin-K-abhängige, z. B. Faktor II vs. Faktor V) – sinnvoll. Meist ist bei relevanter Cholestase eine ausreichende Vitaminzufuhr durch eine deutlich erhöhte orale Zufuhr sicherzustellen und eine intravenöse oder intramuskuläre Gabe in den allermeisten Fällen vermeidbar [598].

Die NN-SC ist eine fortschreitende Erkrankung, die bei einem großen Teil der Patienten schon früh zu einer biliären Zirrhose und zur Transplantationsbedürftigkeit führt.

Der Verlauf beim AIH-PSC-Overlap-Syndrom bzw. der ASC ist nach Therapiebeginn vergleichbar mit dem bei der pädiatrischen AIH.

#### EMPFEHLUNG 125

Bei der PSC im Kindesalter sollten in regelmäßigen Intervallen (z. B. dreimonatlich) und bei klinischer Verschlechterung Verlaufskontrollen der Laborparameter durchgeführt werden.

*Empfehlung, Starker Konsens*

#### Kommentar

Die PSC im Kindes- und Jugendalter ist eine langsam progrediente Erkrankung. Inwieweit ein spontaner bzw. durch UDCA bedingter Abfall der AP Hinweis auf einen günstigeren Krankheitsverlauf sein könnte, ist bei pädiatrischen Patienten nicht überprüft [423].

#### EMPFEHLUNG 126

Bei einem Anstieg der Laborparameter sollten bildgebende Verfahren (primär Ultraschall, ggf. auch MRCP oder ERCP) – u. a. zur Frage nach dominanten Stenosen – durchgeführt werden.

*Empfehlung, Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 127

Bei Kindern und Jugendlichen sollen regelmäßig somatischer (u. a. Körperlänge und -gewicht) und psychosozialer (u. a. „Lebensqualität“, Schulfähigkeit) Verlauf, die z. T. schon früh beeinträchtigt sind, beurteilt werden [634].

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

#### Kommentar

Die prinzipielle Diagnostik unterscheidet sich durch die Erfassung der Entwicklungsparameter von der bei Erwachsenen. Die Elastografie als Überwachungsmodalität für die SC ist in der Pädiatrie nicht ausreichend evaluiert und kann daher nicht generell empfohlen werden. Ob das im Erwachsenenalter belegte Risiko eines cholangiozellulären Karzinoms bereits bei pädiatrischen Patienten besteht, ist unbekannt.

#### EMPFEHLUNG 128

Das Risiko für Kolonkarzinome bei Kindern und Jugendlichen mit CED und SC ist nicht erhöht [635, 636]. Daher soll eine Überwachungskoloskopie bei diesen im Verlauf der Erkrankung bis zur Volljährigkeit nicht durchgeführt werden.

*Starke Empfehlung, Konsens*

#### EMPFEHLUNG 129

Bei Verdacht auf einen portalen Hypertonus sollte die regelmäßige Beurteilung bzgl. Ösophagusvarizen, eines Hypersplenie-Syndroms und einer hepatopulmonalen Symptomatik erfolgen.

*Empfehlung, Starker Konsens*

### Therapie der pädiatrischen SC

#### STATEMENT 42

Bei der NN-SC gibt es keine kausale Therapie [637, 638].

*Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 130

Kinder und Jugendliche mit einem AIH-PSC-Overlap-Syndrom bzw. einer ASC sollten wie Patienten mit pädiatrischer AIH therapiert werden (Kortikosteroide, Azathioprin und evtl. andere Immunsuppressiva; siehe pädiatrische AIH) [621, 623].

*Empfehlung, Starker Konsens*

#### Kommentar

In den meisten Zentren wird bei ASC-Patienten eine Therapie mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) durchgeführt (siehe unten) [621, 623, 639], wobei die Wirksamkeit bei dieser Indikation nicht belegt ist.

Für Kinder und Jugendliche mit PSC ist keine in Studien überprüfte Standardbehandlung etabliert. Dennoch werden (wie bei Erwachsenen) verschiedene medikamentöse und endoskopische Therapiestrategien eingesetzt. Auch für die häufig eingesetzte UDCA als Dauertherapie existieren keine Studiendaten oder eine Zulassung. In Analogie zu Erwachsenen kann eine UDCA-Dosis von 13 – 23 mg/kg KG erwogen werden. Die bei Erwachsenen beobachteten Risiken unter einer hochdosierten UDCA-Therapie (> 28 mg/kg KG) wurden im Kindes- und Jugendalter selbst bei Dosen von bis zu 37 mg/kg KG nicht beobachtet [472]. Bei einer PSC ohne Hinweise für ein AIH/PSC-Overlap bzw. eine ASC sind Immunsuppressiva einschließlich Kortikosteroiden nicht gerechtfertigt, da der Nachweis eines Vorteils fehlt. Bei obstruktiver Cholestase ist auch bei Kindern und Jugendlichen eine endoskopisch-interventionelle Therapie zu erwägen (Dilatation und/oder Stent), aufgrund des Cholangitis- und Pankreatitisrisikos ist die Indikation jedoch kritisch zu stellen. Eine antibiotische, orale Intervall- oder Dauertherapie mittels Vancomycin (50 mg/kg KG) zeigte in einer pädiatrischen und einer Erwachsenenstudie eine signifikante Laborparameterverbesserung. Vor allem Jugendliche mit Pruritus und ohne Leberzirrhose profitierten von dieser Therapie [501, 502].

Nach Lebertransplantation ist auch für Kinder und Jugendliche mit SC ein erhöhtes Rezidivrisiko beschrieben worden [624, 640].

Bei sekundären SC steht die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund.

### 3. Post-neonatale Riesenzellhepatitis (Postinfantile giant cell hepatitis, PN-GCH)

Multinukleäre hepatische Riesenzellen werden vor allem in der Neugeborenenperiode beobachtet und als Ausdruck einer unspezifischen Reaktion unreifer Hepatozyten auf diverse Störungen (z. B. progressive familiäre intrahepatische Cholestase, neonatale Hämochromatose, Virushepatitis etc.) interpretiert [641]. Nach der Neonatalzeit sind Riesenzellen selten.

#### Ätiologie und Epidemiologie der PN-GCH

Die Ätiologie der PN-GCH ist unbekannt [642 – 644]. Zu den Assoziationen einer PN-GCH zählen Hepatitiden (HBV, HCV, HEV, HIV, EBV, CMV, Röteln, Parvo B19, HHV6A), die AIH, PSC, Colitis ulcerosa, metabolische und toxisch-medikamentöse Leberschädigungen [645].

Die Assoziation einer PN-GCH mit einer Coombs-positiven autoimmun-hämolytischen Anämie (AHA), die insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern beobachtet wird, wird allgemein als eigene Entität (GCH-AHA) verstanden [646, 647]. Der Krankheitsverlauf der 4 primär beschriebenen Patienten war in allen Fällen schwer, und lediglich ein Patient überlebte unter einer Kortikosteroidtherapie [646]. Da sich eine Coombs-Test-Positivität und ein „Ansprechen“ auf eine immunsuppressive Therapie zeigten, wurde schon primär eine autoimmune Pathogenese der Erkrankung vermutet [646].

Jüngste Daten deuten aufgrund einer hohen Expression des C5b-9 Komplementkomplexes in der Leber von GCH-AHA-Patienten auf eine B-Zell-abhängige Autoimmunreaktion hin [648].

Aussagekräftige Daten zur Prävalenz und Inzidenz der PN-GCH liegen nicht vor.

Publizierte Daten zum Erkrankungsalter liegen nur für die GCH-AHA vor. Diese wird im pädiatrischen Kollektiv mit einem Alter zwischen 3 Monaten und 17 Jahren (Median 8 Monate) beschrieben [643, 649]. Die PN-GCH wird nur selten bei jugendlichen oder Erwachsenen diagnostiziert [645, 650]. Eine Geschlechtswendigkeit ist für die PN-GCH nicht beschrieben.

#### Klinik und Verlauf der PN-GCH

Die PN-GCH weist oft einen fulminanten und aggressiven Verlauf mit rascher Zirrhoseprogression auf [647, 651 – 653].

Die klinische Symptomatik der chronischen Form einer PN-GCH ist unspezifisch, gekennzeichnet durch Allgemeinsymptome wie Gedeihstörung, Ikterus, Hepatosplenomegalie, wobei typischerweise Zeichen einer akuten Virusinfektion fehlen [647].

Die Zahl akuter Leberversagen bei PN-GCH ist unklar, jedoch wird die Letalität bei GCH-AHA mit bis zu 39 % beschrieben [648].

Die AHA kann zeitgleich mit der Manifestation einer PN-GCH auftreten, dieser aber auch Monate vorausgehen oder nachfolgen [647, 649].

Neben einer AHA kann selten eine Immuntrombozytopenie assoziiert sein [649, 654 – 656]. Als weitere Assoziationen sind die Zöliakie [642] sowie die hämophagozytische Lymphohistiozytose beschrieben.

## Diagnose der PN-GCH

### EMPFEHLUNG 131

Zur Diagnose einer PN-GCH soll eine Leberbiopsie zur Diagnosesicherung möglichst früh im Rahmen der Diagnostik durchgeführt werden.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

#### Kommentar

Die Diagnose der PN-GCH wird durch den histologischen Nachweis charakteristischer multinukleärer Riesenhepatozyten gestellt. Oft finden sich darüber hinaus Zeichen einer Cholestase, Leberzellschädigung, lobulären und/oder portalen Inflammation, einer progressiven Fibrose und extramedullären Hämatopoese in unterschiedlicher Ausprägung [647]. Dabei werden aber im Gegensatz zur AIH i. d. R. portal keine oder geringe pathologische Veränderungen beobachtet.

Eine Leberbiopsie zur Diagnosestellung ist daher obligat und möglichst früh durchzuführen [647, 649]. Das gilt insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern mit akuter Lebererkrankung unklarer Genese mit oder ohne AHA [649].

### EMPFEHLUNG 132

Bei Kleinkindern mit ursächlich unklarer Leberzellschädigung und insbesondere bei Nachweis einer PN-GCH sollte ein direkter Coombs-Test Bestandteil der differenzialdiagnostischen Abklärung sein [649].

*Empfehlung, Starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 133

Bei histologischem Nachweis einer GCH sollten neben einer Hepatitis A, B, C und E auch Infektionen mit anderen hepatotropen Viren – wie EBV, CMV, Röteln, Parvo B19 oder HHV6 – abgeklärt werden [649].

*Empfehlung, Starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 134

Auch metabolische Erkrankungen (z. B. alpha-1-Antitrypsinmangel), Autoimmune Hepatitis, SC, Hämophagozytose oder eine medikamenteninduzierte PN-GCH sollten als Ursache einer GCH abgeklärt werden [645, 649].

*Empfehlung, Starker Konsens*

#### Kommentar

Hinweisende oder gar charakteristische serologische Parameter gibt es für die PN-GCH nicht.



Vereinzelt wurden Autoantikörper (z. B. SMA) nachgewiesen, ohne dass aber die Kriterien einer pädiatrischen AIH erfüllt wurden [654]. Zur Ursachenklärung gehört auch eine umfangreiche immunologische Abklärung bzgl. Immundefizienzstörungen.

## Therapie der PN-GCH

### EMPFEHLUNG 135

Als Erstlinienstandardtherapie sollten bei PN-GCH Kortikosteroide (Prednison, Prednisolon oder Methyl-Prednisolon) eingesetzt werden.

*Empfehlung, Starker Konsens*

### Kommentar

Da die PN-GCH oft schwer zu behandeln ist, bedarf es einer frühzeitigen, meist intensiven Immunsuppression [647, 649].

Eine Therapie mit Kortikosteroiden (Prednison, Prednisolon oder Methyl-Prednisolon) ist in allen publizierten Fallberichten bzw. Studien die Basis der immunsuppressiven Therapie und kann somit als Standardtherapie bei PN-GCH empfohlen werden [642 – 644, 647 – 649, 654, 657 – 663]. Darüber hinaus wurde in vielen der publizierten Fälle zusätzlich Azathioprin (tgl. 1 – 2 mg/kg KG) eingesetzt [642, 647, 649, 654, 661]. Die meisten Autoren empfehlen daher eine (Primär-)Therapie mit einem Kortikosteroid und Azathioprin; Predniso(lo)n in einer Dosis von tgl. 2 – 3 mg/kg KG, Azathioprin in einer Dosis von tgl. 1 – 2 mg/kg KG [649]. Generell hat sich gezeigt, dass eine langfristige immunsuppressive Therapie notwendig ist, die mit einer Therapiedauer von mindestens 5 Jahren Krankheitskontrolle empfohlen wird [649, 664].

In Fallberichten wurde über eine Therapie mit Cyclosporin A [643, 661], über den Einsatz von MMF [642] und in einem Fall wurde über eine erfolgreiche Therapie mit Cyclophosphamid berichtet [664].

### EMPFEHLUNG 136

Aufgrund des Fehlens ausreichender Daten kann keine generelle Therapieempfehlung für Rituximab bei PN-GCH gegeben werden.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

### Kommentar

In mehreren Fallberichten wurde Rituximab, zum Teil in Kombination mit Immunglobulinen, zur Therapie der therapierefraktären PN-GCH bzw. GCH-AHA eingesetzt. Rationale dafür ist die postulierte B-Zell-abhängige Autoimmunreaktion. Bei fehlender Validierung dieser Behandlung kann diese nicht generell empfohlen werden.

In einem Fall mit Zöliakie und GCH-AHA war eine Therapie mit dem monoklonalen IgG1κ-Antikörper Alemtuzumab erfolgreich, nachdem eine intensiviertere Therapie unter Einschluss von Immunglobulinen und Rituximab erfolglos geblieben war [642].

## Verlauf und Prognose der PN-GCH

Die wenigen publizierten Daten beziehen sich auf die GCH-AHA, die eine Letalität oder Transplantationspflichtigkeit wegen Leberversagens von ca. 40 % aufweist [649]. Nach Lebertransplantation wird ein hohes Rezidivrisiko beschrieben [655, 665]. Es werden aber auch milde Verläufe mit Spontanremission beobachtet [644].

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung existieren zur Transplantationsindikation keine verlässlichen Zahlen. In einer retrospektiven Zusammenstellung publizierter Patienten mit PN-GCH wurden 5/29 Patienten lebertransplantiert [647]. In einer weiteren retrospektiven Multicenterstudie erreichten unter Therapie 8/16 Kinder eine komplette Remission, 6 Kinder eine Teilremission und 2 Kinder (12,5 %) wurden lebertransplantiert [649].

In den wenigen darüber verfügbaren Daten wird analog zu anderen Autoimmunerkrankungen der Leber ein erhöhtes Rezidivrisiko auch nach pLTx berichtet [666, 667].

## Lebertransplantation bei autoimmunen Lebererkrankungen

### Lebenspende von erstgradigen Verwandten von Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen

Die Datenlage aus westlichen Transplantationszentren zu Lebendspenden bei autoimmunen Lebererkrankungen insbesondere für die PSC ist spärlich. Risikobewertungen eines Rezidivs der Grunderkrankung wurden vor allem nach postmortalen Spenden erhoben [668, 669]. Genetische Zusammenhänge – insbesondere HLA- und Non-HLA-Genotyp-Konstellationen – sind als mögliche Risikofaktoren beschrieben worden [670]. Erstgradige Verwandte eines PSC-Patienten haben mit einer Prävalenz von 0,7 % ein 100-fach erhöhtes Risiko, ebenfalls eine PSC zu entwickeln [671].

Während es bei AIH, PBC und PSC wenige internationale Studien zur Lebenspende gibt [672, 673], wurden in Japan zwei retrospektive Studien zu Langzeitverläufen nach Leberlebenspende bei PSC durchgeführt [674, 675]. Während sich bei Berücksichtigung aller Verwandtenspenden *per se* kein erhöhtes Risiko im Vergleich zu Nicht-Verwandtenspenden zeigte, konnte bei Spenden durch erstgradige Verwandte ein 3,12-fach erhöhtes Risiko für ein PSC-Rezidiv sowie ein 2,48-fach erhöhtes Risiko für einen Transplantatverlust beobachtet werden [675]. Leberlebenspenden durch erstgradige Verwandte von PSC-Patienten können daher mit einem erhöhten Risiko eines PSC-Rezidivs nach Transplantation einhergehen und müssen im Einzelfall geprüft und bewertet werden. Spender und Empfänger sollen über das erhöhte Risiko aufgeklärt werden.

Auch das potenzielle Spenderrisiko bei Verwandten von PSC-Patienten ist nicht hinlänglich untersucht. In den vorhandenen Daten zu Risiken einer Leberlebenspende wird in den aufgeführten Komplikationen kein Leberversagen aufgrund einer AIH oder einer PSC beschrieben [676 – 678]. In einem japanischen Fallbericht wurde während der beabsichtigten Leberspende einer Mutter für ihren PSC-erkrankten Sohn eine PSC der Spenderin ohne vorherige morphologische Zeichen (aber ohne Biopsie) nachge-

wiesen und die Transplantation abgebrochen [679]. Auch ohne bildmorphologischen Verdacht auf eine Cholangiopathie sollte daher vor der Spende eine Leberbiopsie erwogen werden.

## Lebertransplantation bei Autoimmuner Hepatitis

### EMPFEHLUNG 137

Bei Patienten mit AIH-induziertem, akutem oder chronischem Leberversagen soll die Indikation zur Lebertransplantation (LTX) geprüft werden.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

### Kommentar

Bei Patienten mit AIH besteht die Indikation zur LTX bei irreversiblen, akutem Leberversagen oder im Endzustand einer Lebererkrankung (Leberzirrhose) mit einem MELD-Score  $\geq 15$  [680], wenn keine akzeptable Behandlungsalternative besteht und keine Kontraindikationen für eine Transplantation vorliegen.

Zur Diagnostik einer akuten fulminanten AIH liegen keine ausreichend validierten diagnostischen Scoringssysteme vor. Bei Patienten mit AIH-induziertem, akutem Leberversagen wurden als Prädiktoren für ein schlechtes Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie bzw. einen ungünstigen klinischen Verlauf ein MELD-Score  $> 28$  bzw.  $> 29$ , eine fehlende biochemische (Bilirubin, INR) und klinische Response auf Steroide innerhalb der ersten 3–4 Tage nach Therapiebeginn, ein Enzephalopathiegrad  $\geq 3$  und manifeste histologische Zeichen der Leberschädigung mit ausgedehnten Leberzellnekrosen identifiziert [205, 681–683].

Der behandelnde Arzt hat in Deutschland gemäß Transplantationsgesetz (TPG) (§ 13 Abs. 3 Satz 1) Patienten mit AIH-induziertem Leberversagen mit deren schriftlicher Einwilligung unmittelbar in einem Transplantationszentrum vorzustellen, in dem die Organübertragung vorgesehen ist [684, 685]. Die 5-Jahresüberlebensrate von Patienten ( $n = 827$ ), die aufgrund einer AIH zwischen 1998 und 2006 transplantiert wurden, lag bei einer Auswertung von ELTR-Daten bei 73 % (95 %-Konfidenzintervall (CI) 0,67–0,77) [686]. Dieses war vergleichbar mit dem Outcome von Transplantpatienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose (74 %, CI 0,72–0,76,  $n = 6424$ ), aber signifikant schlechter als bei PBC-Patienten (83 %, CI 0,80–0,85,  $n = 1588$ ). Hauptgrund dafür waren infektiöse Komplikationen bei AIH-Patienten. Das schlechtere Outcome von AIH- im Vergleich zu PBC-Patienten konnte auch im Rahmen einer United-Kingdom(UK)-Datenbankanalyse belegt werden [687].

In einer Analyse von Daten aus dem Organ-Procurement-and-Transplantation-Network(OPTN)/United-Nation-of-Organ-Sharing (UNOS)-Register zeigten Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen (AIH/PBC/PSC) vergleichbare 5-Jahres-Transplantatüberlebensraten [688, 689].

In einer retrospektiven UNOS-Datenanalyse von Patienten mit autoimmun vermittelter Lebererkrankung, die zwischen 2002 und 2006 transplantiert wurden, lag das 1-, 3- und 5-Jahresüberleben bei Empfängern einer postmortalen Spende bzw. Leberlebenspende bei 89,1 %, 84,1 % und 80,4 % bzw. 94,3 % [690]. Das 1-,

3- und 5-Jahres-Transplantatüberleben lag bei 84,9 %, 78,2 % und 74,5 % bzw. 89 %, 89 % und 84 %.

### EMPFEHLUNG 138

Bei Patienten mit AIH-induziertem, fulminantem Leberversagen sollte bei fehlendem Therapieansprechen und bevorstehender LTX auf eine Weiterführung der immunsuppressiven Behandlung verzichtet werden.

*Empfehlung, Starker Konsens*

### Kommentar

Der Anteil an Transplantatkandidaten mit akutem AIH-induziertem Leberversagen ist in Europa und den USA mit etwa 2–6 % gering [691–693].

Für AIH-Transplantationskandidaten wurde unter immunsuppressiver Therapie ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende infektiologische Komplikationen beschrieben [686, 694]; dies gilt insbesondere für die ersten 3 Monate nach LTX [686]. Bei fehlendem Ansprechen sollte daher ein Abbruch der medikamentösen Immunsuppression vor LTX erfolgen. Patienten mit einem Alter über 50 Jahre, die aufgrund einer AIH transplantiert wurden, hatten ein schlechteres 5-Jahresüberleben als ältere Patienten mit PBC bzw. alkoholinduzierter Zirrhose (61 % vs. 81 % bzw. 74 %,  $p < 0,001$ ) und als jüngere AIH-Patienten.

Akute Rejektionsepisoden waren häufiger bei der AIH beschrieben als bei anderen Indikationen, dies hatte aber keinen Einfluss auf das Langzeitoutcome [695].

Das Donoralter sowie die Höhe des MELD-Scores wurden als negative Einflussfaktoren auf das Patientenüberleben beschrieben [686, 690, 696]. Auch wurde bei Patienten mit rekurrenter AIH ein 4-fach höheres Risiko des Transplantatverlusts im Vergleich zu Patienten mit rekurrenter PBC beschrieben [697].

Die Verlaufskontrollen von AIH-Transplantierten einschließlich sonografischer und duplexsonografischer Kontrollen nach LTX sollten den Nachsorgeuntersuchungen von Patienten entsprechen, die aufgrund anderer Indikationen transplantiert worden sind. Falls verfügbar, ist eine transiente Elastografie oder Schwellenelastografie der Leber für nichtinvasive Verlaufskontrollen der Transplantatfibrose sinnvoll [698, 699]. Die Art der Prophylaxe und medikamentösen Therapie der Osteoporose nach LTX sollte sich an die Empfehlungen des Dachverbandes Osteologie (DVO) [700] und an die Leitlinie der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) für lebertransplantierte Patienten [701] anlehnen.

### Rekurrenz der AIH im Transplantat

Die Rezidivraten bei der AIH liegen zwischen 17 % und 42 % im mittleren bis Langzeitverlauf (27 Monate bis  $> 120$  Monate) nach LTX und variieren aufgrund unterschiedlich langer Nachsorgezeiträume, verschiedener immunsuppressiver Regime, uneinheitlich verwendeter Kriterien zur Diagnose eines AIH-Rezidivs sowie unterschiedlich strenger Indikationsstellung zur Biopsie [670, 702–706]. Die Inzidenz des AIH-Rezidivs innerhalb von 5 Jahren nach LTX liegt bei etwa einem Drittel [703, 707].

### EMPFEHLUNG 139

Protokollbiopsien können zur frühen Diagnosestellung eines AIH-Rezidivs durchgeführt werden, da histologische Veränderungen laborchemischen und klinischen Zeichen eines AIH-Rezidivs häufig vorausgehen.

*Empfehlung offen, Konsens*

### Kommentar

Zentrumsabhängig erfolgen Protokollbiopsien oder nur ereignisassoziierte Biopsien im Falle laborchemischer oder klinischer Zeichen einer Transplantatdysfunktion. Protokollbiopsien sind ein integraler Bestandteil der frühen Diagnosestellung eines AIH-Rezidivs, da sich Leberwertveränderungen oder klinische Symptome erst im späteren Krankheitsverlauf präsentieren können. Sinnvoll können z. B. Protokollbiopsien 3 und 5 Jahre nach Transplantation und nachfolgend in 3- bis 5-jährlichen Intervallen sein [705]. Eine frühzeitige Diagnosestellung ermöglicht eine adäquate Anpassung der immunsuppressiven Therapie, um Folgeschäden im Transplantat möglichst begrenzen zu können. Es gibt keine einzelnen pathognomonischen Faktoren, auf denen eine sichere Diagnose des AIH-Rezidivs basiert. Kriterien für eine Rekurrenz sind der histologische Nachweis AIH-typischer histopathologischer Veränderungen, eine Erhöhung der Transaminasen und eine Hypergammaglobulinämie bzw. IgG-Erhöhung, Nachweis von Autoantikörpern (u. a. ANA, SMA oder LKM1), ein Ansprechen auf Steroide und der Ausschluss anderer Ursachen einer chronischen Transplantatdysfunktion (insbesondere „late onset“ akute oder chronische Rejektion, idiopathische Posttransplantationshepatitis, HCV-Reinfektion) [124, 708]. Autoantikörper können nach LTX niedrigtitrig auch ohne Rekurrenz der Grunderkrankung persistieren, bei einem Titer  $\geq 1:160$  ist allerdings eine unspezifische Hintergrundaktivität unwahrscheinlich [707]. Es wurde berichtet, dass das Vorliegen der HLA-Haplotypen DR3 und DR4 [704, 709], ein Absetzen der Kortikosteroide [710, 711], das Vorhandensein einer schweren nekroinflammatorischen Aktivität zum Zeitpunkt der LTX [712] mit einem höheren Rezidivrisiko assoziiert sind.

### EMPFEHLUNG 140

Die häufigste Immunsuppression bei AIH-Patienten nach LTX ist die Kombination aus Calcineurininhibitoren (CNI) und Steroiden. Eine niedrig dosierte Steroidtherapie (5 mg/Tag) sollte bei fehlenden Kontraindikationen auch langfristig nach Transplantation beibehalten werden.

*Empfehlung, Starker Konsens*

### STATEMENT 43

Die Wahl des CNI (Tacrolimus/Ciclosporin) scheint keinen wesentlichen Einfluss auf die Rekurrenzrate zu haben.

*Starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 141

Bei Auftreten eines Rezidivs der Grunderkrankung sollten primär ein Wiedersetzen der Steroide bzw. eine Erhöhung der Steroiddosis mit oder ohne Kombination mit Azathioprin und eine Optimierung der CNI-Spiegels erfolgen.

*Empfehlung, Starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 142

Bei Vorliegen einer AIH-Rekurrenz sollte auch nach Erzielen einer Remission eine dauerhafte niedrige Steroiderhaltungsdosis angestrebt werden.

*Empfehlung, Starker Konsens*

### Kommentar

Die häufigste Immunsuppression bei AIH-Patienten nach LTX ist die Kombination aus CNI und Steroiden. Während in früheren Studien eine häufigere AIH-Rekurrenz mit Tacrolimus im Vergleich zu Ciclosporin beschrieben wurde [713], hat sich in aktuelleren Studien bezüglich der Wahl des CNI kein Unterschied in Bezug auf die Rekurrenzrate ergeben [705]. Therapeutisch sollten bei Rezidiv einer AIH im Transplantat zunächst die Erhöhung der Kortikosteroide bzw. ein Wiedereinsetzen der Steroidtherapie erfolgen und die CNI-Spiegel optimiert werden [124, 704, 714]. Alternativ kann die Kombination aus Steroiden (z. B. 30–40 mg oder entsprechendes Äquivalent, wöchentliches Tapering bzw. in Abhängigkeit vom Transaminasenverlauf) und Azathioprin (1–2 mg/kg KG) erfolgen [124, 708, 715]. Bei fehlendem biochemischen Ansprechen oder Azathioprintoleranz kann Letzteres durch Mycophenolat-Mofetil (MMF) (2 g tgl. bzw. in Abhängigkeit vom Blutbild) ersetzt werden [124, 716, 717]. Bei unverändert unzureichendem Ansprechen kann vor dem Hintergrund einer möglichen paradoxen medikamenteninduzierten Autoimmunreaktion Tacrolimus gegen Ciclosporin oder vice versa ausgetauscht werden [708]. Alternativ können als empirische Therapie bzw. Rescuetherapie CNI durch Mammalian-Target-of-Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren ersetzt werden [124]. Dazu fehlen allerdings belastbare Studiendaten. Bei Vorliegen einer AIH-Rekurrenz sollte nach erfolgreicher Steroidtherapie die Behandlung nicht abgesetzt, sondern mit einer Erhaltungsdosis (5–10 mg/d) beibehalten werden [718]. Der Einfluss der rekurren AIH auf das Transplantatüberleben wird in einzelnen Studien unterschiedlich bewertet [708, 719]. Bei den meisten Patienten gelingt ein Therapieansprechen, so dass nur ein geringer Anteil retransplantiert werden muss [702, 703, 708, 718].

**EMPFEHLUNG 143**

Eine De-novo-AIH kann bei Patienten auftreten, die aufgrund einer nicht autoimmunen Lebererkrankung transplantiert worden sind. Bei Patienten mit unklarer chronischer Transplantatdysfunktion soll daher die De-novo-AIH bei der differenzialdiagnostischen Abklärung mit berücksichtigt werden.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

**EMPFEHLUNG 144**

Therapeutisch sollten primär Steroide mit oder ohne Azathioprin zum Einsatz kommen.

*Empfehlung, Starker Konsens*

**Kommentar**

Der Begriff der *De-novo-AIH* ist unter Transplantationshepatologen/-pathologen nicht einheitlich akzeptiert. Insbesondere ist unklar, ob die Immunantwort gegen Alloantigene, Neoantigene in der Leber oder Autoantigene des Empfängers gerichtet ist [720] und ob es sich um eine Erkrankungsentität oder um unterschiedliche Erkrankungen handelt, die biochemische, immunologische und histologische Kriterien einer AIH gemeinsam haben. Eine *De-novo-AIH* im Transplantat ist mit etwa 3 % [721] selten. Als Risikofaktoren wurden vorangegangene Episoden einer akuten zellulären Rejektion [722, 723], die HLA-Haplotypen DR3 und DR4 des Rezipienten oder Donors [724], eine Steroidabhängigkeit [725], ein weiblicher oder älterer Donor [721] sowie eine tacrolimusbasierte Immunsuppression [721] beschrieben. Prävalenz und Bedeutung dieser Risikofaktoren sind allerdings in der Literatur uneinheitlich beschrieben. Der Nachweis von Autoantikörpern (z. B. ANA, LKM1, SMA) ist nur bedingt von Nutzen; diese können auch rejektionsbedingt oder im Rahmen einer Virushepatitis nachweisbar sein oder ganz fehlen [726]. Diese sollten daher nur unter Berücksichtigung verschiedener weiterer Kriterien für die Diagnose einer *De-novo-AIH* herangezogen werden [707, 727]. Dazu zählen typische histologische Zeichen einer AIH, signifikante Autoantikörpertiter ( $\geq 1:160$ ), eine Hypergammaglobulinämie, der Ausschluss einer virus- oder medikamentenassoziierten Hepatitis sowie einer „late onset“ oder chronischen Rejektion [707].

Für den Pathologen ist die differenzialdiagnostische Abgrenzung einer *De-novo-AIH* oder rekurrenten AIH von einer Rejektion schwierig.

Die *De-novo-AIH* sollte wie eine rekurrente AIH therapiert werden [124, 728, 729].

**Lebertransplantation bei PBC****EMPFEHLUNG 145**

Bei chronischem Leberversagen mit zunehmender Hyperbilirubinämie soll bei PBC die Indikation zur LTX überprüft werden, wenn keine vergleichbar effektive Behandlungsalternative besteht und keine Kontraindikationen für eine Transplantation vorliegen.

*Starke Empfehlung, Starker Konsens*

**STATEMENT 44**

Grundsätzlich gelten für PBC-Patienten die gleichen Kriterien zur LTX wie für andere Indikationen. Diese umfassen auch die Komplikationen einer schweren portalen Hypertension, die therapierefraktär auf medikamentöse oder sonstige Interventionen sind.

*Starker Konsens*

**Kommentar**

Bei der PBC ist die LTX die einzige etablierte definitive Therapie bei fortgeschrittener Leberzirrhose. Fatigue hat einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität, korreliert aber nicht linear mit der Leberdysfunktion bzw. dem Fibrosestadium [730]. Auch bleibt eine entsprechende Symptomatik oder eine signifikante residuelle Symptomatik bei über einem Drittel der Patienten auch nach Transplantation bestehen [731].

Wie bei anderen Ursachen des chronischen Leberversagens sollte bei Patienten mit PBC und einem MELD-Score  $\geq 15$  die Indikation zur LTX geprüft werden [680].

Eine zunehmende Hyperbilirubinämie hat bei der PBC eine wesentliche prognostische Relevanz. Daher wird z. B. in der EASL-Leitlinie für cholestatische Lebererkrankungen ausdrücklich empfohlen, dass Patienten mit einem Bilirubinwert  $\geq 6$  mg/dl für eine LTX berücksichtigt werden [732]. Dieser beschriebene Cut-off-Wert beruht allerdings auf klinischen Erfahrungen und ist nicht durch Studien evidenzbasiert belegt.

**STATEMENT 44 A**

Die Patienten- und Transplantatüberlebensraten nach LTX bei PBC sind besser oder ähnlich im Vergleich zu den meisten anderen Indikationen.

*Starker Konsens*

**Kommentar**

Trotz einer zunehmenden Prävalenz der PBC hat vermutlich wegen einer früheren Diagnosestellung und höherer Therapieeffizienz die Zahl der PBC-transplantierten Patienten bei Vergleich der Zeiträume zwischen Januar 1988 und Dezember 2001 sowie Januar 2000 und Dezember 2009 abgenommen [733, 734]. Eine

Auswertung von Daten aus dem ELTR-Register ergab, dass das 5-Jahres-Transplantatüberleben von PBC-Patienten mit 78 % signifikant höher war als bei AIH-Patienten (66 %) [686]. Entsprechendes zeigte sich auch beim Vergleich der PBC- vs. HCV-Patienten bei einer UNOS-Datenanalyse [688, 689]. Im Rahmen einer UK-Datenbankanalyse zeigte sich, dass Patienten mit alkoholischer Zirrhose (HR = 2,1), AIH oder kryptogener Zirrhose (HR = 1,68), HCV (HR = 2,51) und HCC (HR = 4,19) ein signifikant höheres 1-Jahres-Mortalitätsrisiko als PBC-Patienten aufwiesen [687]. Die häufigsten Todesursachen (68,9 %) waren infektiologische Komplikationen, maligne Erkrankungen, Multiorganversagen, kardiale Ereignisse und Transplantatdysfunktionen [687].

Ergebnisse einer UNOS-Datenbankanalyse unter Einschluss von 54 687 Patienten zeigten bei der PBC ein 1-, 3-, 5- und 10-Jahresüberleben von 90,2 %, 86,7 %, 84,4 % und 79 % sowie ein Transplantatüberleben von 85 %, 80,5 %, 78,1 % und 71,9 % [735]. Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit der PSC, nichtalkoholischer Steatohepatitis und Hepatitis B und schlechter bei alkoholischer Zirrhose, kryptogener Lebererkrankung, HCV und alkoholischer Zirrhose sowie HCC. Für das Transplantatüberleben bei PBC wurden ähnliche Risikofaktoren wie bei anderen Indikationen beschrieben [686, 687, 736, 737]. Eine gegengeschlechtliche Transplantation scheint keinen direkten negativen Einfluss auf das Transplantationsergebnis zu haben, relevant dafür sind eher eine prolongierte Kaltischämiezeit und intraoperative Gabe von Blutkonserven [738].

Eine retrospektive Analyse der UNOS-Daten unter Einschluss von Patienten, die zwischen Februar 2002 und Oktober 2006 wegen einer PBC, PSC oder AIH transplantiert wurden, ergab ein vergleichbares Transplantationsergebnis bei postmortalen vs. Leberlebendspende [690].

#### STATEMENT 45

Die Immunsuppression nach LTX bei PBC entspricht den allgemeinen Empfehlungen zur immunsuppressiven Therapie nach LTX.

*Starker Konsens*

#### STATEMENT 46

Die Wahl des CNI (Tacrolimus/Ciclosporin) scheint keinen wesentlichen Einfluss auf die Rezidivrate zu haben.

*Starker Konsens*

#### Kommentar

In verschiedenen Studien war die Anwendung von Ciclosporin mit einem geringeren Risiko und einer längeren Zeitdauer bis zum Auftreten einer Rezidivrate assoziiert [739–741]. Erfahrungen zur Rezidivrate unter Einsatz von CNI wurden auch bei Leberlebendspenden gewonnen [742, 743], dabei haben Studien überwiegend keinen Zusammenhang der Wahl des CNI mit der Häufigkeit und dem Zeitintervall einer Rezidivrate nach LTX berichtet [705, 744–746].

Die Wahl des CNI hatte keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben [746, 747]. Ob eine Komedikation mit Steroiden die PBC-Rezidivrate beeinflusst, lässt sich aufgrund der limitierten Studienlage nicht beurteilen [740, 747, 748]. In einer kleinen retrospektiven Studie zeigte sich ein geringeres Rezidivrisiko bei einem immunsuppressiven Regime mit Azathioprin [744], während in einer multivariaten Analyse einer größeren britischen Studie sowie einer US-amerikanischen Studie ein solcher Zusammenhang nicht beobachtet werden konnte [747, 749]. Die Datenlage zum Einfluss von Azathioprin wie auch Mycophenolat-Mofetil auf das PBC-Rezidivrisiko ist insgesamt unzureichend, um daraus Empfehlungen ableiten zu können [745, 747].

Bei PBC-Patienten wurden häufiger akute und späte zelluläre Abstoßungsreaktionen nach LTX als bei anderen Transplantationsindikationen beschrieben, dabei war insbesondere die Odds Ratio bei PBC-Patienten 2,1-fach höher als bei Hepatitis-C-Patienten [670]. Rejektionen werden meist mit einer Steroidpulstherapie behandelt.

Ein wissenschaftlich begleitetes Protokollbiopsieprogramm kann zur frühzeitigen Erkennung von Rejektionen und Rezidiven sinnvoll sein.

Die Nachsorge sollte nach Standard erfolgen (s. Kapitel AIH).

#### EMPFEHLUNG 147

Bei einem PBC-Rezidiv sollte Ursodesoxycholsäure eingesetzt werden. Diese ist mit einer laborchemischen Verbesserung assoziiert. Der Einfluss von Ursodesoxycholsäure auf das Patienten- und Transplantatüberleben ist nicht hinreichend geklärt.

*Empfehlung, Konsens*

#### Kommentar

In verschiedenen Arbeiten wurde die Bedeutung von Ursodesoxycholsäure für das PBC-Rezidiv untersucht [744, 746, 747, 750, 751]. In einer retrospektiven Kohortenstudie unter Einschluss von 154 PBC-Patienten, die zwischen 1985 und 2005 transplantiert wurden und ein mindestens 1-jähriges Follow-up aufwiesen, zeigte sich, dass die rezidivierende PBC nicht mit einem signifikant erhöhten Mortalitäts- oder Retransplantationsrisiko assoziiert war (HR 0,97, 95 %-CI 0,41–2,31;  $p = 0,9$ ) [751]. Die Behandlung mit Ursodesoxycholsäure führte bei 52 % zu einer Normalisierung der AP und ALT, bei den unbehandelten Patienten war dies in weniger als einem Viertel der Fälle zu beobachten, wobei die histologische Progression zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe nicht signifikant verschieden war. In einer Subgruppe mit >40 %igem Abfall oder Normalisierung der AP wurde eine geringere histologische Progression berichtet. Eine andere retrospektive multizentrische Studie mit 90 Patienten berichtete ein geringeres PBC-Rezidivrisiko unter Langzeit-Ursodesoxycholsäuretherapie [752].

Die Ergebnisse zum Einfluss von Ursodesoxycholsäure auf das Rezidivrisiko und das Transplantationsergebnis sind allerdings durch z. T. kleine Kohortenzahlen und das gewählte Studiendesign (z. B. fehlende Randomisierung) in ihrer Aussagekraft limitiert. Unter Berücksichtigung des bisherigen Wissensstandes



kann eine Behandlung mit Ursodesoxycholsäure bei PBC-Rezidiv nach Transplantation erfolgen [701, 752].

### Häufigkeit und Diagnose eines PBC-Rezidivs

Die Inzidenz der Rekurrenz einer PBC wird in der Literatur zwischen 10,9% und 35% angegeben und beträgt im Langzeitverlauf etwa 20% [701, 705, 739, 740, 744, 746, 747]. Das Vorliegen eines Krankheitsrezidivs beeinflusst nicht signifikant das Transplantationsergebnis und führt selten zu einem Transplantatversagen [697, 753]. So wiesen in einer Studie aus Birmingham weniger als 5% der rekurrenten PBC-Patienten einen Transplantatverlust während eines medianen Follow-up von 10,1 ± 4,3 Jahren auf [485, 697].

Der mediane Zeitraum bis zum Auftreten eines PBC-Rezidivs beträgt 3 bis 5,5 Jahre [754]. Als Risikofaktoren wurden das Donor- und Rezipientenalter, eine längere Kaltischämiezeit, ein HLA-Mismatch und die Art der immunsuppressiven Therapie identifiziert [755]. Dabei resultieren aus den vorliegenden Studien keine einheitlichen und teils kontroverse Ergebnisse, so dass daraus keine Leitlinien für das klinische Management abzuleiten sind [739, 744, 746, 747].

Die Rekurrenz einer PBC wird histologisch und nach Ausschluss anderer Ursachen definiert [707, 754]. Die persistierende AMA-Seropositivität nach LTX ist kein zuverlässiges diagnostisches Kriterium für ein PBC-Rezidiv.

#### EMPFEHLUNG 148

Patienten, die wegen einer PBC transplantiert wurden, haben insbesondere in den ersten Monaten nach LTX ein erhöhtes Osteoporoserisiko. Eine Osteoporose nach Transplantation sollte behandelt werden. Die Nachsorge sollte den Überwachungsuntersuchungen von Patienten entsprechen, die aufgrund anderer Erkrankungen transplantiert worden sind.  
*Empfehlung, Konsens*

#### Kommentar

Eine Osteopenie verschlechtert sich häufig im ersten halben Jahr nach LTX, nähert sich aber nach einem Jahr wieder den Messwerten vor Transplantation an und verbessert sich im weiteren postoperativen Verlauf [701]. Osteopenieassoziierte Frakturen treten bei PBC-Patienten, die oft bereits vor Transplantation osteopenisch sind, gehäuft nach LTX auf [701, 756]. Eine Osteodensitometrie kann vor und nach LTX bzw. im Verlauf zur Optimierung der Frakturrisikobeurteilung und medikamentösen Therapie durchgeführt werden. Die Art der Prophylaxe und medikamentösen Therapie der Osteoporose nach LTX sollte sich an die Empfehlungen der DVO [700] (50) und die amerikanische Leitlinie für lebertransplantierte Patienten [701] anlehnen (siehe auch Abschnitt AIH).

## Lebertransplantation bei PSC

#### EMPFEHLUNG 149

Eine individuelle Prognoseabschätzung bei Patienten mit PSC ist schwierig. Patienten mit einer PSC sollen zur Mitbetreuung und Indikationsstellung einer Lebertransplantation (LTX) an einem Transplantationszentrum vorgestellt werden.  
*Starke Empfehlung, Konsens*

#### Kommentar

Gemäß Daten aus dem ELTR wurden im Zeitraum zwischen 1/1988 und 12/2013 10% der Patienten aufgrund einer cholestatichen Lebererkrankung transplantiert [757]. Grundsätzlich gelten für PSC-Patienten die gleichen Indikationskriterien zur LTX wie für andere chronisch leberkranke Patienten [485, 732]. Dabei sind die derzeit geltenden gesetzlichen Regelungen zur Organtransplantation in den einzelnen Ländern Deutschland [684, 685], Österreich [758] und Schweiz [759] zu berücksichtigen.

Wenn der berechnete sogenannte Lab-MELD die tatsächliche Dringlichkeit zur Transplantation bei PSC-Patienten nicht adäquat ausdrückt [485], kann in Deutschland bei Vorhandensein spezifizierter Kriterien (Standard Exception) seitens der Vermittlungsstelle ein sogenannter Match-MELD zugewiesen werden, der eine schnellere Organzuteilung ermöglicht [685]. Dabei müssen gemäß BÄK-Richtlinien (§ 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u 5 TPG) mindestens 2 von 3 Kriterien (mindestens 2 spontan auftretende cholangiogene Sepsisepisodes innerhalb von 6 Monaten, dominante Gallengangstenosen, Body-Mass-Index-Reduktion > 10% innerhalb von 12 Monaten) erfüllt sein. PSC-Patienten werden dabei initial gemäß einer 3-Monatsmortalität von 15% (= MELD-Punkte-Äquivalent von 22) eingestuft und in dreimonatigen Abständen, entsprechend einer 10%igen Zunahme der 3-Monatsmortalität, höhergestuft [685]. Die Entscheidung zur Beantragung einer Standard Exception muss in der interdisziplinären Transplantationskonferenz erfolgen.

Für eilbedürftige Einzelfragen wird auf die für Deutschland geltenden Ausführungen zum Arbeitsgruppenkonsilium im Statut der Ständigen Kommission Organtransplantation (StäKO) verwiesen [760].

#### EMPFEHLUNG 150

Das nicht resektable, nicht metastasierte CCA kann innerhalb von Studienprotokollen eine seltene Indikation zur LTX darstellen.  
*Empfehlung offen, Starker Konsens*

#### Kommentar

Die kumulative Inzidenz für die Entstehung eines CCA bei PSC-Patienten beträgt etwa 10–20% [547, 761]. Das CCA macht 5–20% aller primären Lebermalignome aus. Die Indikation zur LTX ist beim nicht resektablen CCA streng zu prüfen. Gemäß dem Mayo-

Clinic-Protokoll dürfen keine Fernmetastasen vor einer möglichen LTX bestehen [762, 763]. Laparoskopisch und histologisch muss ein Tumorbefall der intraabdominellen Lymphknoten ausgeschlossen werden.

Das Mortalitätsrisiko wird bei diesem Krankheitsbild durch den MELD-Score nicht adäquat abgebildet, so dass Patienten bei Erfüllung bestimmter Kriterien im Rahmen sogenannter Standard Exceptions der sogenannte matchMELD zugewiesen werden kann [685]. Dabei kann ein matchMELD entsprechend den deutschen Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u 5 TPG beantragt werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- biliäre Strikturen in Cholangiografie und Biopsie bzw. Zytologie mit Nachweis einer Neoplasie (Aneuploidie gilt als Neoplasie);
- Tumor technisch bzw. aufgrund der Lebererkrankung nicht resezierbar;
- Läsion (CT/MRT) < 3 cm im Durchmesser;
- keine intra- oder extrahepatischen Metastasen im CT/MRT (Thorax, Abdomen), keine Beteiligung regionaler Lymphknoten (Ausschluss in Laparotomie);
- die Transplantation sollte im Rahmen einer prospektiven Studie erfolgen. Der zugewiesene matchMELD entspricht einem 3-Monatsmortalitätsrisiko von 10 %. Dreimonatlich wird der Score entsprechend einer 10 %igen Zunahme des Mortalitätsrisikos angepasst. Eine entsprechende Regelung gilt auch für einige andere Eurotransplant-Länder (u. a. Österreich).

Es sollten eine enge Zusammenarbeit mit der onkologischen Fachdisziplin und eine Fallbesprechung im zentrumseigenen fachspezifischen Tumorboard erfolgen. In diesem Zusammenhang wird für deutsche Zentren auch auf die Richtlinien [685] zur Organtransplantation der BÄK [685] sowie die Ausführungen im Statut der StäKO [760] verwiesen.

Frühe Erfahrungen in der Transplantation von Patienten mit nicht resektablem CCA zeigten ohne neoadjuvante/adjuvante Therapie frühe Lokalrezidive mit deutlichem Tumorprogress unter Tumorsuppression und einem niedrigen 3- bzw. 5-Jahresüberleben [764]. Bei Einsatz einer neoadjuvanten Chemoradiotherapie und entsprechender Patientenselektion wurden 5-Jahresüberlebensraten von 53 – 70 % beschrieben [765 – 769].

Ein neoadjuvantes Konzept, das an der Mayo-Klinik in Rochester/USA in einer Studie mit Patienten mit hilärem CCA (Klatskin-Tumoren) verfolgt wurde, umfasste eine externe Bestrahlung bis 45 Gy plus die Bolusgabe von 5-Fluorouracil (5-FU) mit anschließender transluminaler Iridium-192-Brachytherapie [770]. Nach Abschluss der Radiochemotherapie erfolgte eine Staging-Laparotomie. Patienten ohne Fern- und Lymphknotenmetastasen wurden bis zur Transplantation mit 5-FU oder Capecitabin behandelt. Mit diesem neoadjuvanten Protokoll konnte ein 5-Jahresüberleben von 82 % erzielt werden. Bei dieser Studie muss allerdings kritisch hinterfragt werden, inwieweit die exzellenten Ergebnisse auf die niedrigen Tumorstadien (alle N0) sowie die hohen Selektionskriterien zurückzuführen sind.

In einer multizentrischen, retrospektiven spanischen Studie lag bei Patienten mit intrahepatischem CCA das 1-, 3- und 5-Jahresüberleben nach LTX bei 78 %, 66 % und 51 % vs. 100 %, 98 % und 93 % in der Kontrollgruppe mit HCC [771]. In der Subgruppe mit

uninodulärem CCA  $\leq 2$  cm war das Überleben nicht signifikant geringer als bei HCC-Patienten. Aufgrund des Fehlens einer soliden Datenlage für die Lebertransplantation ist das intrahepatische CCA bei Operabilität zurzeit weiterhin eine Domäne resektiver Verfahren (Hemihepatektomie) [772 – 775].

Nach den Richtlinien der BÄK zur Lebertransplantation sollte die LTX bei CCA im Rahmen eines Studienprotokolls erfolgen.

#### EMPFEHLUNG 151

Bei Patienten, die aufgrund einer PSC transplantiert werden, sollte bei histologisch und makroskopisch (intraoperativ) unauffälligem Befund des extrahepatischen Gallengangs eine End-zu-End-Anastomose des Gallengangs angestrebt werden.  
*Empfehlung, Konsens*

#### Kommentar

Nachdem die biliodigestive Anastomose (BDA, Choledocho-Jejunostomie mit Roux-Y-Schlinge) lange als Goldstandard bei der Gallengangrekonstruktion im Transplantationssetting bei PSC-Patienten galt, werden zunehmend End-zu-End-Anastomosen eingesetzt [776, 777]. Geringere Inzidenzraten von extrahepatischen Gallengangstrikturen galten lange als Vorteil der BDA-Rekonstruktion. Zudem verringert die radikale Resektion des Empfängergallengangs das Risiko der Entwicklung eines extrahepatischen CCA [776, 778]. Andererseits ermöglicht eine End-zu-End-Rekonstruktion eine kürzere Operationszeit und eine geringere Rate an aufsteigenden Cholangitiden [777, 779]; auch erleichtert diese endoskopische Interventionen bei Gallengangkomplifikationen nach Transplantation.

In zwei kürzlich durchgeführten Metaanalysen [777, 780] wurden vergleichbare Ergebnisse für das Auftreten von intra- und extrahepatischen Gallengangstrikturen und Gallenlecks mit ähnlichem PSC-Rezidivrisiko sowie Transplantat- und Patientenüberleben nachgewiesen. Allerdings war die Datenlage heterogen und damit die Evidenz eingeschränkt. Außerdem wurden Studien eingeschlossen, die durch Vorselektion Patienten mit einer extrahepatischen Gallengangstriktur (Diagnose präoperativ bildgebend oder intraoperativ durch Sondierung des Gallengangs) oder einer Gallengangdysplasie (präoperative Zytologie oder intraoperativer Schnellschnittbefund) der End-zu-End- oder BDA-Rekonstruktion zuordneten [776, 779]. Die Häufigkeit von im Rahmen der Transplantation inzidentell gefundenen hochgradigen Gallengangdysplasien liegt bei ca. 8 % aller PSC-Patienten [778, 779].

Aufgrund der beschriebenen Vorteile der End-zu-End-Rekonstruktion sollte diese als einfachere und weniger radikale Alternative der BDA-Rekonstruktion vorgezogen werden, solange es anatomisch möglich ist und es keinen Anhalt für einen PSC-Befall oder für Epitheldysplasien des extrahepatischen Gallengangs gibt. Präoperativ sollte eine Darstellung des Gallengangsystems mittels ERCP möglichst inklusive Bürstenzytologie oder ggf. Zangenbiopsie erfolgen. Intraoperativ sollte eine ausgiebige Inspektion und Palpation des Gallengangs inklusive Sondierung des Lumens erfolgen, um eine relevante Stenosierung auszuschließen, sowie eine Schnellschnittuntersuchung der aboralen Empfänger-

Gallengangresektionsfläche durchgeführt werden. Bei entzündlicher Verdickung der extrahepatischen Gallengangwände sollte immer von einer End-zu-End-Anastomose abgesehen werden.

### Häufigkeit des Rezidivs der PSC nach LTX

Ein Rezidiv der PSC nach LTX wurde mit einer Inzidenz von 8,6–47 % (im Mittel 20–25 % nach 5–10 Jahren) beschrieben [485, 640, 668, 669, 781–783]. Die hohe Variation dieser Inzidenz ist u. a. durch unterschiedlich lange Nachsorgezeiträume und uneinheitliche Diagnosekriterien des PSC-Rezidivs bedingt. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des PSC-Rezidivs beträgt etwa 3–5 Jahre [669, 783, 784]. Patienten, die aufgrund einer PSC transplantiert wurden, haben ein gutes Patienten- und Transplantatergebnis mit einem medianen Überleben von 10 bis 12 Jahren [414, 416]. Es wurde überwiegend berichtet, dass das PSC-Rezidiv einen negativen Einfluss auf das Transplantatüberleben hat [670] und in etwa 8,4–43 % (im Mittel in 25 %) der Fälle zu einem Transplantatverlust führt [640, 668, 697, 785]. Der Einfluss des Rezidivs der PSC auf das Patientenüberleben wird in der Literatur dagegen eher kontrovers diskutiert [668, 669, 785–788].

Die Diagnose des PSC-Rezidivs wird anhand einer Kombination aus biochemischen, bildgebenden und ggf. histologischen Befunden gestellt. Die Patienten fallen mit erhöhten Cholestaseparametern auf. Zu den nichtinvasiven bildgebenden Verfahren gehören primär die Sonografie des Abdomens und die MRCP. ERC bzw. PTC sind der beschriebenen primären Bildgebung in der Regel nachgeschaltet und haben ihren Stellenwert für ergänzende Informationen und insbesondere für therapeutische Interventionen. Bei der Diagnosestellung eines PSC-Rezidivs müssen die Ursachen für eine sekundär sklerosierende Cholangitis ausgeschlossen werden, wie z. B. rezidivierende Infektionen (z. B. mit CMV), Ischämie-/Reperfusionsschäden, Thrombose der A. hepatica oder chronische Abstoßungen [670]. Typisch für ein PSC-Rezidiv sind multiple, nicht anastomosenbedingte Gallengangstrikturen oder eine charakteristische Leberhistologie [783]. Die Leberhistologie allein ist für die primäre Diagnose eines PSC-Rezidivs von untergeordneter Bedeutung, kann aber eine Verdachtsdiagnose unterstützen.

#### STATEMENT 47

Als mögliche Risikofaktoren für ein PSC-Rezidiv wurden u. a. beschrieben:

Zum Zeitpunkt der LTX

- Cholangiokarzinom (CCA)
- höherer MELD- oder Mayo-Risk-Score
- Leberlebenspende erstgradiger Verwandter
- Einsatz von marginalen Organen
- Geschlechterunterschied zwischen Spender und Empfänger
- Vorliegen von spezifischen HLA-Haplotypen (z. B. HLA-DR1\*08) beim Empfänger oder Spender
- Abwesenheit des Spender-Haplotypen HLA-DR52
- älteres und jüngerer Empfängeralter
- männliches Geschlecht des Empfängers

Nach LTX

- ein intaktes Kolon
- eine aktive CED
- Applikation einer Antilymphozytentherapie zur Behandlung einer zellulären Abstoßung
- Steroidabhängigkeit der Colitis ulcerosa für mehr als 3 Monate
- rezidivierende Cytomegalie-Virus-Infektionen
- steroidresistente oder wiederholte Abstoßungen

*Statement, Starker Konsens*

#### STATEMENT 48

Es gibt derzeit keine spezifische Therapie, um ein PSC-Rezidiv zu behandeln oder den Verlauf des Rezidivs zu beeinflussen.

*Statement, Starker Konsens*

#### Kommentar

In verschiedenen Studien wurden Risikofaktoren für ein PSC-Rezidiv untersucht [485, 668, 787–789]. Die uneinheitlichen Ergebnisse sind am ehesten auf unterschiedliche Studiendesigns und Diagnosekriterien sowie kleine Kohortenzahlen zurückzuführen. Ergebnisse der deutschen PSC-Studiengruppe zeigten, dass eine PSC-Rekurrenz mit einer höheren Empfänger-INR bei Transplant, einem höheren Spenderalter und dem Vorliegen einer CED als unabhängige Risikofaktoren korrelierte [787]. Bei PSC-Lebertransplantierten mit Colitis ulcerosa konnte gezeigt werden, dass eine Kolektomie vor Transplantation oder während der LTX das Risiko eines PSC-Rezidivs signifikant reduziert [669, 785]. Eine Kolektomie nach LTX senkt das PSC-Rezidivrisiko nicht [669, 785]. In einer britischen monozentrischen Transplantationsstudie konnte beobachtet werden, dass keiner der Lebertransplantierten ohne eine CED bzw. keiner der Patienten mit einer Kolektomie vor LTX ein PSC-Rezidiv entwickelte [668]. Trotz dieser Erkenntnisse kann keine generelle Empfehlung für eine prophylaktische Kolektomie vor LTX gegeben werden [785].

Es existiert derzeit keine spezifische Therapie des PSC-Rezidivs. Die Wahl der immunsuppressiven Therapie hat keinen Einfluss auf die Inzidenz oder den Progress des PSC-Rezidivs. Ob mittels endoskopischer Interventionen ein Fortschreiten des PSC-Rezidivs beeinflusst werden kann, ist unbekannt [785]. Eine Retransplantation bei fortgeschrittener Transplantatdysfunktion stellt eine Therapieoption dar.

#### EMPFEHLUNG 152

Eine Therapie mit Ursodeoxycholsäure kann bei PSC-Transplantierten durchgeführt werden.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

## Kommentar

Bei wegen PSC Lebertransplantierten liegen keine placebokontrollierten Studien zur Effektivität der Ursodeoxycholsäure vor.

Unter Berücksichtigung der fehlenden Datenlage kann Ursodeoxycholsäure aus theoretischen Überlegungen heraus bei PSC-Transplantierten eingesetzt werden. Die Einnahme von Ursodeoxycholsäure scheint keinen Einfluss auf die Entstehung eines PSC-Rezidivs nach Transplantation zu haben [669, 785].

## Verlauf und die Therapie der CED nach LTX

### EMPFEHLUNG 153

Ein akuter Schub der CED zum Zeitpunkt der LTX hat ein signifikant schlechteres Transplantatüberleben zur Folge. Deshalb sollte eine Remission der CED vor LTX angestrebt werden.  
*Empfehlung, Starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 154

Die Therapie der CED bei Lebertransplantierten sollte sich an den S3-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa und des M. Crohn orientieren [486, 790]. Die Indikation zur Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpertherapie ist aufgrund eines signifikant erhöhten Infektionsrisikos streng zu stellen.  
*Empfehlung, Starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 155

Bei Auftreten von therapierefraktären Diarrhoen bei PSC-Lebertransplantierten sollte eine mikrobiologische Diagnostik inklusive Cytomegalie-Virus-Diagnostik (CMV-DNA in Serumproben/Darmbiopsien) erfolgen.  
*Empfehlung, Starker Konsens*

## Kommentar

Eine Studie des King's College Hospital zeigte, dass die Patientenüberlebensraten bei den PSC-Transplantierten mit und ohne CED vergleichbar waren (1-, 5- und 10-Jahresüberleben: 91 %, 87 %, 72 % versus 96 %, 88 % und 75 %) [791]. Entsprechendes galt auch für das Transplantatüberleben. Wenn jedoch während eines akuten CED-Schubs eine LTX durchgeführt wurde, ist das Transplantatüberleben signifikant schlechter ( $p = 0,001$ ) [791].

Der Verlauf der CED nach LTX ist sehr variabel. Eine Fortsetzung einer niedrigdosierten Steroidtherapie (5 – 10 mg/Tag) konnte die Inzidenz an CED-bedingten Ereignissen signifikant senken [791, 792]. Ein erhöhtes Risiko für einen Entzündungsschub der CED bei PSC-Lebertransplantierten wurde bei Patienten mit einem Alter von unter 20 Jahren und einer Immunsuppression mit Tacrolimus oder Tacrolimus/MMF beschrieben [792]. Die Analyse der Studiendaten zeigte außerdem, dass 17 % der PSC-Lebertransplantierten post LTX unter einer tacrolimushaltigen immuns-

suppressiven Therapie eine *De-novo*-CED entwickelten [791]. Allerdings ist die Studienlage nicht ausreichend, um Empfehlungen für den CNI (Tacrolimus vs. Ciclosporin) auszusprechen.

In zwei kleinen publizierten Fallserien (6 bzw. 8 Patienten) bei PSC-Lebertransplantierten mit CED unter Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpertherapie zeigte sich bei 66 % bzw. 87,5 % ein klinisches Ansprechen [793, 794]. In einer dieser Fallserien traten bei 38 % der Patienten unter Therapie infektiologische Komplikationen auf (orale Candidiasis, Clostridium-difficile-Kolitis, bakterielle Pneumonie und Kryptosporidiasis) und ein Patient entwickelte post LTX eine Epstein-Barr-Virus-positive lymphoproliferative Erkrankung [794].

### STATEMENT 49

Nachsorgeuntersuchungen von PSC-Transplantierten entsprechen denen von Patienten, die aufgrund anderer Erkrankungen transplantiert wurden.  
*Starker Konsens*

### STATEMENT 50

Die routinemäßige Durchführung von MRT-Untersuchungen der Gallenwege nach LTX bei PSC-Transplantierten wird nicht empfohlen.  
*Starker Konsens*

### STATEMENT 51

PSC-Patienten haben ein erhöhtes Osteoporoserisiko und weisen insbesondere in den ersten Monaten nach Transplantation einen deutlichen Verlust der Knochendichte auf.  
*Starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 156

PSC-Lebertransplantierte mit einer CED haben ein erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome und sollten einmal pro Jahr eine Koloskopie erhalten.  
*Empfehlung, Starker Konsens*

## Kommentar

Regelmäßige sonografische und duplexsonografische Kontrollen des Transplantats zur Erfassung von biliären, vaskulären und sonstigen Komplikationen sind integraler Bestandteil der Transplantationsnachsorge (s. Kapitel AIH). Da es keine spezifische Therapie des PSC-Rezidivs gibt [785], ist die Bedeutung der Früherkennung eines klinisch noch nicht relevanten PSC-Rezidivs fraglich. Protokollbiopsien bei transplantierten PSC-Patienten werden nicht generell empfohlen, können aber im Rahmen eines wissenschaftlich begleiteten Protokollbiopsieprogramms wie bei

Patienten, die aufgrund anderer Indikationen transplantiert worden sind, sinnvoll sein. Bei beschwerdefreien Patienten mit normalen Leberwerten besteht keine Indikation für die routinemäßige Durchführung einer MRT-Untersuchung der Gallenwege. Post LTX ist das Risiko für die Entstehung eines CCA nicht erhöht. Somit ist eine MRCP zum Tumorausschluss nicht sinnvoll. Bei laborchemischen, klinischen oder bildgebenden Zeichen einer Cholestase hat die MRCP einen relevanten Stellenwert in der diagnostischen Abklärung.

Lebertransplantierte PSC/CED-Patienten haben ein signifikant höheres Risiko für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms als Patienten, die wegen einer anderen Lebererkrankung eine LTX erhalten hatten [795, 796].

In einer Metaanalyse betrug die Inzidenzrate für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms bei PSC-Lebertransplantierten 5,8 pro 1000 Personenjahre [796]. Bei PSC/CED-Lebertransplantierten mit einem intakten Kolon zum Zeitpunkt der LTX betrug die Inzidenzrate für ein kolorektales Karzinom 13,5 pro 1000 Personenjahre [796]. Eine lange Laufzeit der CED und eine ausgeprägte Kolitis stellen Risikofaktoren für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms dar [796]. Bei PSC-Patienten (prä und post LTX) sind die Kolonkarzinome gehäuft im rechten Kolon lokalisiert [792].

Mit einer Erhebung eines Knochendichtestatus sollte idealerweise bereits bei allen Patienten nach Diagnosestellung einer PSC bzw. im Rahmen der Transplantationsevaluation begonnen werden. Das weitere Management der Osteoporose ist analog zur PBC (siehe Abschnitt PBC).

### Besonderheiten der pädiatrischen LTX bei autoimmunen hepatobiliären Erkrankungen

- Das frühzeitige Auftreten einer autoimmunen hepatobiliären Erkrankung im Kindes- oder Jugendalter ist im Vergleich zum Erwachsenenalter mit dem Risiko einer höheren Krankheitsaktivität assoziiert.
- Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der LTX ist bei Kindern mit PSC und/oder AIH im Vergleich zum Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs pädiatrisch Lebertransplantierte deutlich höher.
- Das Langzeitpatientenüberleben (5-Jahresüberleben) bei PSC und/oder AIH ist vergleichbar mit dem bei anderen pädiatrischen Indikationen.
- Das Risiko der Rekurrenz der Grunderkrankung im Transplantat ist bei pädiatrischen Patienten ähnlich wie bei Erwachsenen.

#### STATEMENT 52

Im Fall eines Krankheitsrezidivs der AIH ist der Verlauf nach LTX ungünstig und die Retransplantationsrate hoch.  
*Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 157

Die pharmakologische Immunsuppression sollte bei Kindern mit AIH-induzierter Lebererkrankung nach LTX höher als bei anderen Indikationen sein. Wie lange diese höher sein sollte, ist nicht gut definiert.

*Empfehlung, Starker Konsens*

#### STATEMENT 53

Späte (> 3 Monate) akute Abstoßungen sind nach LTX für AIH häufiger als bei anderen Indikationen.

*Starker Konsens*

## PSC

#### STATEMENT 54

Intrahepatische Gallenwegstrikturen und Cholangitiden treten bei Kindern mit PSC in den ersten 6 Monaten nach LTX häufiger als bei anderen Indikationen zur LTX auf.

*Starker Konsens*

#### STATEMENT 55

Die Koexistenz einer chronisch inflammatorischen Darmerkrankung ist nach LTX mit einer erhöhten Mortalitäts- und Rezidivrate assoziiert.

*Starker Konsens*

### Kommentar

Der Verlauf einer AIH ist bei Kindern oft aggressiver als bei Erwachsenen und erfordert eine rasche und effektive Immunsuppression [604]. Ein AIH-induziertes akutes Leberversagen ist bei Kindern und Jugendlichen häufiger (3,4%–43%) immunologisch ausgelöst [599, 797, 798] und führt bei bis zur Hälfte der Fälle zur LTX-Indikation [596]. Der positive Antikörperrnachweis trägt hier wesentlich zur Diagnosestellung und Abgrenzung von Patienten mit nicht autoimmuner Genese eines akuten Leberversagens bei. Insgesamt werden aber etwa drei Viertel der pädiatrischen AIH-assoziierten Transplantationen auf dem Boden einer vorbestehenden Zirrhose durchgeführt [599, 797].

Das 5-Jahresüberleben ist bei Kindern mit autoimmunen hepatobiliären Erkrankungen hoch und liegt für die AIH bei 79%–94%, für die autoimmun sklerosierende Cholangitis (AISC) bei 80–88% und für die PSC bei 78–88% [594, 599, 686, 783, 797–800]. Damit liegt das 5-Jahresüberleben und 5-Jahrestransplantatüberleben etwa im Bereich anderer pädiatrischer Indikationen [799, 801]. Bei der PSC wurde eine signifikant höhere Retransplantationsrate als bei extrahepatischer Gallengangatresie berichtet [800].



Die Intensität der Immunsuppression wird bei pädiatrischen Patienten mit AIH nach LTX – zumindest in den ersten beiden Jahren – in der Regel höher gewählt. Dennoch sind späte, akute steroidresponsive – jedoch nicht steroidresistente oder chronische – Abstoßungen häufiger als bei anderen Indikationen (28 % AIH vs. 21 % Non-AIH, log-rank  $p = 0,0015$ ) [599, 802].

In einer kanadischen Arbeit unter Einschluss von pädiatrischen Patienten aus dem Register *The Studies in Pediatric Liver Transplantation* (SPLIT) war das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der LTX bei Patienten mit PSC ( $12,6 \pm 3,9$  Jahre) und/oder AIH ( $13,0 \pm 0,4$  Jahre) im Vergleich zum Durchschnittsalter der Patienten mit anderen Indikationen ( $4,6 \pm 0,1$  Jahre) höher [599].

Das Risiko der Rekurrenz der Grunderkrankung beträgt im pädiatrischen Transplantationssetting 10–35 % für die AIH, ca. 20 % für die AISC, 10%–33 % für die PSC [702, 704, 778, 783, 798–800, 803, 804]. Problematisch bleibt generell die differentialdiagnostische Abgrenzung eines Rezidivs von anderen Ursachen einer Transplantatschädigung bzw. -dysfunktion [670]. So kann sich z. B. das histologische Bild einer Rekurrenz der AIH wie eine akute Abstoßung präsentieren [715]. Der Nachweis von Autoantikörpern nach LTX ist zwar „unspezifisch“ und wenig definiert, geht aber mit einem bis zu 14-fach höheren Risiko der Entwicklung einer *De-novo-AIH* oder chronisch duktopenen Abstoßung einher und kann dementsprechend auch diagnostisch genutzt werden. In einer allerdings kleinen retrospektiven, monozentrischen Studie wurde beschrieben, dass AIH-transplantierte Kinder im Vergleich zu Erwachsenen 6,6-fach häufiger eine Colitis ulcerosa nach LTX entwickeln [805].

Akute Abstoßungen nach pädiatrischer Transplantation bei PSC oder AISC sind häufiger als bei anderen Indikationen (50–83 %) [798, 800]. Gleiches wurde für die Entwicklung von intrahepatischen Gallenwegstrikturen und Cholangitiden in den ersten 6 Monaten nach LTX bei der Analyse von Daten pädiatrischer Patienten aus dem SPLIT-Register beschrieben [799]. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen werden bei etwa der Hälfte der Kinder mit PSC vor LTX diagnostiziert (Colitis ulcerosa 46 %, M. Crohn 3,3 %) und wurden nach LTX mit einem schlechteren Transplantationsergebnis assoziiert [799].

Während der Nachweis von Autoantikörpern bei pädiatrischen Patienten nach LTX relativ häufig ist (13–42 %), ist die manifeste *De-novo-AIH* selten (2,4–5,2 %) [729, 806–808]. Unklar ist, ob es sich bei der sogenannten *De-novo-AIH* nicht eher um eine Abstoßungsvariante als um die Neumanifestation einer autoimmunen Lebererkrankung handelt [670, 708, 809].

## Impfungen bei autoimmunen Lebererkrankungen

### EMPFEHLUNG 158

Für Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen gelten die regulär im Erwachsenenalter empfohlenen Nachholimpfungen (Grundimmunisierung aller noch nicht Geimpften bzw. Komplettierung einer unvollständigen Impfserie) sowie Auffrischimpfungen.

*Empfehlung, Starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 159

Zusätzlich sollten diese Patienten unabhängig von dem Vorliegen einer Zirrhose bei fehlender Immunität eine Impfung gegen Hepatitis A und B erhalten. Bei bereits erfolgter Grundimmunisierung sollte der notwendige Impfschutz durch Auffrischimpfungen sichergestellt werden.

*Empfehlung, Starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 160

Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung können zur Steigerung des Impfansprechens höhere Dosen der rekombinanten Hepatitis-B-Vakzine und/oder zusätzliche Impfantikörper (Booster) verwendet werden.

*Empfehlung offen, Starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 161

Bei Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen sollte ebenfalls die Impfung gegen Pneumokokken sowie die jährliche Influenza-Vakzination mit einem Impfstoff erfolgen, der die aktuelle, von der WHO empfohlene Antigenkombination enthält.

*Empfehlung, Starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 162

Die Vakzination mit Lebendimpfstoffen ist unter funktionell relevanter Immunsuppression kontraindiziert und sollte mindestens 4 Wochen vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie erfolgen.

*Empfehlung, Starker Konsens*

### EMPFEHLUNG 163

Impfungen sollten grundsätzlich so früh wie möglich erfolgen, da mit zunehmendem Progress der Lebererkrankung das Impfansprechen abnimmt.

*Empfehlung, Starker Konsens*

### Kommentar

Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen sind infolge ihrer Grunderkrankung, aber auch bei pharmakologischer Immunsuppression gefährdet, an einer durch Impfung verhinderbaren Infektionskrankheit zu erkranken. Generell sollten Auffrisch- und Indikationsimpfungen unter Berücksichtigung der höheren Impfansprechrate in frühen Stadien einer chronischen Lebererkrankung (vor Zirrhosebildung) zum frühestmöglichen Zeitpunkt

erfolgen. Daher sollte diese Personengruppe die für die Altersgruppe vorgesehenen Auffrischimpfungen bzw. – bei nicht erfolgter Grundimmunisierung im Kindesalter – die entsprechend notwendigen Grundimpfungen erhalten. Bei Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen sind Totimpfstoffe mit keinem besonderen Impfrisiko behaftet [810]. Lebendimpfstoffe sind bei funktionell relevanter medikamentöser Immunsuppression kontraindiziert und sollten daher bis 4 Wochen vor einer geplanten immunsuppressiven Therapie gegeben werden [811 – 813]. Bei guter Planbarkeit kann ein Abstand von mindestens 2 Monaten angestrebt werden. Das RKI empfiehlt bei seronegativen Patienten vor geplanter immunsuppressiver Therapie oder Organtransplantation eine Varizellenimpfung [811, 813]. Dabei gibt es keine belastbaren Studiendaten zur Sicherheit und Effizienz dieser Impfung bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen.

Publizierte Untersuchungen belegen, dass nur eine geringe Zahl von Patienten (7,9 – 26,3 %) mit chronischen Lebererkrankungen gegen Hepatitis A und Hepatitis B geimpft ist [814]. Dabei ist gezeigt, dass diese Impfungen bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen effektiv sind, insbesondere bei solchen mit kompensierter Lebererkrankung [815, 816]. Eine Virushepatitis kann den Verlauf und die Prognose autoimmuner Lebererkrankungen negativ beeinflussen. Daher besteht für Patienten mit diesen Erkrankungen und fehlender Immunität gemäß den Empfehlungen der ständigen Impfkommission am RKI eine klare Indikation für die Hepatitis-A- und -B-Impfung [811]. Vor der Impfung sollte serologisch der Anti-HAV-Status bei Patienten mit einem Alter über 50 Jahre oder bei solchen, die länger in Endemiegebieten gelebt haben oder in Familien aus Endemiegebieten aufgewachsen sind, bestimmt werden [811, 817]. Bei Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen konnte nach Hepatitis-A-Impfung eine hohe Serokonversionsrate (100 %) unabhängig vom Fibrosestadium der zugrunde liegenden Lebererkrankung oder der therapeutischen Immunsuppression gezeigt werden [818]. Bei dekompensierter Leberzirrhose kann sich die Ansprechrate allerdings auf etwa 50 % reduzieren [819].

Bei bisher nicht geimpften Personen empfiehlt sich eine Grundimmunisierung gegen Hepatitis B mit Kontrolle des Anti-HBs-Titers 4 – 8 Wochen nach der dritten Vakzinierung. Bei sog. Non-Respondern (Anti-HBs < 10 IE/L) oder Low-Respondern (Anti-HBs > 10 und < 100 IE/L) wird eine weitere Impfdosis und die Anti-HBs-Titerkontrolle nach 4 – 8 Wochen empfohlen [811]. In einer Studie von Worns et al. [818] mit Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen und überwiegender immunsuppressiver Therapie (bei AIH/PBC/PSC in 94/51/70 %) zeigte sich ein Ansprechen auf eine Hepatitis-B-Impfung in 76 % der Patienten. Dabei handelte es sich bei 5 von 21 (24 %) Patienten um Non-Responder, bei 8/21 (38 %) um Low-Responder und bei 8/21 (38 %) um Responder (Anti-HBs > 100 IE/L). Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose ist die Impfansprechrate auf die verfügbaren HBV-Impfstoffe mit 16 – 28 % deutlich geringer [819 – 821]. Daher empfehlen sich bei diesen Patienten höhere Dosen (40 – 80 µg) und/oder zusätzliche Impfantikörper eines rekombinanten Hepatitis-B-Impfstoffs [817, 822].

Gemäß den Empfehlungen der STIKO sollte bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen altersunabhängig eine Pneumokokkenimpfung erfolgen (Stand 30.11.2015) (www.rki.de). Publiizierte Erfahrungen mit dem Einsatz der Pneumokokkenvakzine bei

Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sind begrenzt [823, 824]. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen wurden bei Patienten mit alkoholinduzierter Lebererkrankung und/oder Zirrhose geringere IgG-Titer und vergleichbare oder höhere Anti-PPS-IgA und IgM-Titer gemessen [823, 824]. Letztere zeigten allerdings einen rascheren Abfall innerhalb von 6 Monaten nach Vakzination. Patienten mit chronischer Leberinsuffizienz oder immunsuppressiver Therapie sollten eine sequenzielle Impfung mit dem 13-valenten Konjugatimpfstoff (Prevenar) und nach 6 – 12 Monaten mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff (Pneumovax) erhalten. Für weitere Informationen wird auf die aktuellen Empfehlungen der STIKO verwiesen. Altersunabhängig sollte die jährliche Vakzination mit einem Influenzaimpfstoff mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen erfolgen [811]. Die – wenn auch begrenzt vorliegenden – Studiendaten zur Sicherheit und Effizienz der Influenzaimpfung in dieser Personengruppe deuten auf eine gute Verträglichkeit und Effizienz hin [825]. Bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung scheint eine vergleichbare humorale Immunantwort vorzuliegen, während die spezifische zellvermittelte Immunantwort reduziert sein kann. Bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose konnten bei Einsatz eines adjuvantierten, trivalenten Influenzaimpfstoffs protektive Antikörper bei 75 – 85 % vs. 100 % bei gesunden Kontrollen beobachtet werden [826].

#### STATEMENT 55A

Immunsuppressive Therapien, insbesondere Kombinations-schemata, können das Ansprechen auf eine Impfung beeinträchtigen.

*Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 165

Impfungen sollten daher, soweit möglich, vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie durchgeführt, komplettiert oder aufgefrischt werden. Sie sollten aber nicht zur Verzögerung einer dringlich indizierten pharmakologischen Immunsuppression führen.

*Empfehlung, Starker Konsens*

#### Kommentar

(Siehe auch Kommentar oben) Im Fall einer Immunsuppression mit Steroiden in einer Dosierung von mehr als 20 mg Predniso (Io)näquivalent pro Tag ist gemäß aktuellen Empfehlungen des RKI (Stand 30.11.2015) der Einsatz von Lebendimpfstoffen kontraindiziert [810, 813]. Unter komplexeren immunsuppressiven Schemata, z. B. unter Kombination mit Azathioprin, liegen keine belastbaren bzw. publizierten Studiendaten/Erfahrungen vor. Der Einsatz von Lebendimpfstoffen ist hierunter kontraindiziert.

Wenn eine immunsuppressive Therapie abgesetzt werden kann, sollten – außer bei dringlicher Indikation – Routineimpfungen mindestens 3 Monate nach Absetzen der Immunsuppression verabreicht werden [813].

#### STATMENT 55 B

Ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten von autoimmunen Lebererkrankungen und Impfungen ist unwahrscheinlich.

*Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 167

Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen sind durch schwere Verläufe und Komplikationen durch Impfung vermeidbarer Erkrankungen besonders gefährdet und sollten über den Nutzen der Impfung im Vergleich zum Risiko einer Krankheitsexazerbation nach Impfung aufgeklärt werden. Das Risiko, einen Krankheitsschub auszulösen, ist jedoch auch bei einer natürlichen Infektion gegeben und wahrscheinlich höher als nach einer Impfung.

*Empfehlung, Starker Konsens*

#### Kommentar

Autoimmunreaktionen treten in etwa 0,01 % aller Impfungen auf und sind häufig mild und selbstlimitierend [827]. In einzelnen Kasuistiken wurde über einen zeitlichen Zusammenhang zwischen einer Impfung und der klinischen Manifestation einer AIH [828, 829] bzw. einer Exazerbation einer AIH berichtet [830].

Die Patienten sollten über den Nutzen der Impfung im Vergleich zum Risiko eines Krankheitsschubs aufgeklärt werden. In der Regel wird die Risiko-Nutzen-Abwägung zugunsten einer Impfung ausfallen.

## IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC)

### Definition der IAC

Die IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC) oder IgG4-assoziierte Cholangiopathie ist eine chronisch-entzündliche, fibrosierende Erkrankung der Gallengänge als Manifestationsform der multisystemischen Immunglobulin-G4-assoziierten Erkrankungen.

Die IAC muss von der Autoimmunpankreatitis Typ 1 abgegrenzt werden, obwohl beide häufig gemeinsam vorkommen und zu den IgG4-assoziierten Erkrankungen gehören.

Klinisch und histologisch muss eine Abgrenzung zu den übrigen chronisch-entzündlichen Erkrankungen der Gallengänge erfolgen (z. B. der primär sklerosierenden Cholangitis [PSC] und den sekundär sklerosierenden Cholangitiden [SSC]).

Histopathologisch zeichnet sich die IAC durch ein dichtes, lymphoplasmazelluläres Entzündungsinfiltrat, IgG4-positive Plasmazellen, eine storiforme Fibrose und eine obliterative Phlebitis auf (► **Abb. 3**).

Das Vorhandensein einer akuten Entzündung mit Neutrophilen, Nekrosen, Riesenzellen, Granulomen und einer Arteriitis gehört nicht zum histopathologischen Spektrum der IAC.

## Diagnostik der IAC

#### STATEMENT 56

Die Diagnostik der IAC erfolgt anhand der HISort-Kriterien.  
*starker Konsens*

#### STATEMENT 57

Entscheidend ist die Abgrenzung der IAC zu pankreatikobiliären Malignomen und zu primär oder sekundär sklerosierenden Cholangitiden.

*starker Konsens*

#### STATEMENT 58

Ältere Männer sind deutlich häufiger von der IAC betroffen.  
*starker Konsens*

#### STATEMENT 59

Die IAC tritt in > 50 % gepaart mit der autoimmunen Pankreatitis Typ 1 auf.

*starker Konsens*

#### STATEMENT 60

Antinukleäre Antikörper, Rheumafaktoren oder das CA19-9 spielen keine Rolle in der Diagnostik der IAC.

*starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 168

In der Initialdiagnostik einer IAC sollen ein abdomineller Ultraschall und ggf. eine Endosonografie durchgeführt werden.

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 169

Bei typischen Veränderungen der Gallengänge in der MRCP/ERCP und bei Verdacht auf eine IAC sollten eine MRT des Oberbauchs oder eine CT-Abdomen sowie eine Bestimmung des Serum-IgG4-Titers erfolgen.

*Empfehlung, starker Konsens*

**EMPFEHLUNG 170**

Bei typischen Veränderungen der Gallenwege und erhöhten IgG4-Titern und keiner der oben genannten Veränderungen (AIP, andere IgG4-assoziierte Veränderungen/Erkrankungen) sollte eine Biopsie aus der Ampulla Vateri und/oder eine intra-duktale Biopsie erfolgen.

*Empfehlung, starker Konsens*

**STATEMENT 61**

Zeigen die Biopsien die typischen histologischen Veränderungen (> 10 IgG4-positive Plasmazellen/high power field (HPF), storiforme Fibrose, obliterative, lumenverlegende Phlebitis), ist die Diagnose einer IAC gestellt.

*starker Konsens*

**EMPFEHLUNG 171**

Zeigen die Biopsien nicht die typischen Veränderungen, sollte, wenn vorhanden, eine andere Raumforderung biopsiert werden.

*Empfehlung, starker Konsens*

**EMPFEHLUNG 172**

Sind die Befunde weiterhin suggestiv auf das Vorliegen einer IAC, kann eine probatorische Steroidtherapie über 4 Wochen erfolgen. Kommt es darunter zu einer deutlichen Verbesserung der Gallengangveränderungen, einem Abfall der Cholestaseparameter unter das Zweifache des oberen Normwerts (< 2 × ULN) und/oder einer signifikanten Reduktion des IgG4-Titers, kann auch hier die Diagnose einer IAC gestellt werden.

*Empfehlung offen, starker Konsens*

Kommt es zu keiner Verbesserung, sollten die Steroide abgesetzt werden und ein Malignom oder weitere Differenzialdiagnosen (SC, SSC) ausgeschlossen werden.

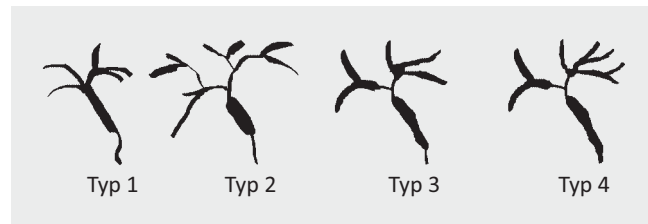
*Empfehlung, starker Konsens*

**Kommentar**

Insgesamt bleibt die Diagnosestellung der IgG4-assoziierten Cholangitis weiterhin eine Herausforderung. Insbesondere die Abgrenzung zur PSC, dem Pankreaskarzinom und dem Cholangiokarzinom erschwert die Diagnosestellung.

Die Diagnosestellung erfolgt durch die Kombination mehrerer Modalitäten: Anamnese/Vorgeschichte, Serologie, bildgebende Verfahren, Histologie und eine probatorische Therapie.

Patienten mit einer IgG4-assoziierten Cholangitis (IAC) sind in der Regel älter (über 60 Jahre) und von männlichem Geschlecht (Männer achtmal häufiger betroffen als Frauen) [831]. In den Kohorten fand sich ein hoher Anteil von Arbeitern mit Exposition



► **Abb. 4** Klassifikation der cholangiografischen Gallengangveränderungen (adaptiert nach Nakazawa et al. [839]).

gegenüber Lösungsmitteln, Industriestaub/-ölen und Pestiziden [832]. Die Patienten präsentieren sich meistens mit einem Verschlussikterus, Gewichtsabnahme und abdominalen Beschwerden [833]. Im Vergleich zu Patienten mit einer PSC findet sich keine Assoziation zu einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung.

Die IAC tritt in 50 – 80 % der Fälle in Kombination mit der Autoimmunpankreatitis Typ 1 auf, die asymptomatisch sein kann [831]. Aber auch weitere IgG4-assoziierte Organmanifestationen können in Kombination auftreten (Retroperitoneale Fibrose, Nierenbeteiligung, Sialadenitis etc.) [834].

Laborchemisch findet sich in 80 % der Patienten eine Erhöhung der Cholestaseparameter sowie des Bilirubins. Das Serum-IgG4 ist in den meisten Fällen erhöht. Allerdings kann es in mindestens 10 – 20 % der Fälle normwertig sein. Dabei wird derzeit ein Cut-off-Wert von 135 mg/dl als obere Grenze des Normwerts angesehen. Allerdings finden sich auch erhöhte Serum-IgG4-Spiegel bei anderen Erkrankungen wie der PSC, dem Pankreaskarzinom oder dem Cholangiokarzinom, so dass der alleinigen IgG4-Erhöhung keine differenzialdiagnostische Bedeutung zukommt [831, 835, 836]. Durch die Erhöhung des Cut-off-Werts auf das Vierfache des oberen Normwerts kommt es zwar zu einer deutlichen Verbesserung der Spezifität, jedoch zu einer starken Senkung der Sensitivität (PPV 100 %, Sensitivität 42 %) [257]. Zukünftig könnte eine PCR-basierte Quantifizierung des IgG4-Anteils eine diagnostische Rolle spielen [837].

Antinukleäre Antikörper oder Rheumafaktoren können inkonstant erhöht sein, aber es fehlt an Sensitivität oder Spezifität [838]. Auch CA19 – 9-Bestimmungen sind nicht wegweisend.

Nakazawa et al. [839] klassifizieren die cholangiografischen Veränderungen in vier Typen (siehe ► **Abb. 4**):

- Typ 1: isolierte distale DHC-Stenose
- Typ 2: diffuse Stenosen
- Typ 3: hiläre und distale DHC-Stenose
- Typ 4: isolierte hiläre DHC-Stenose

Differenzialdiagnostisch muss der Typ 2 von der PSC, der Typ 1 von der chronischen Pankreatitis und dem Pankreas- oder distalen Cholangiokarzinom und die Typen 3/4 müssen vom Klatskin-Tumor abgegrenzt werden. Im Vergleich zu den bei der PSC vorherrschenden perlschnurartigen Veränderungen oder dem Bild des entlaubten Baums findet man bei der IAC eher langstreckige Veränderungen (> 1/3 der Länge des Gangs), multiple Veränderungen und meist ein Fehlen der proximalen prästenotischen Dilatation [840] (► **Abb. 5**, ► **Tab. 9**).

Der abdominelle Ultraschall ist das erste bildgebende Verfahren, um Leberparenchymveränderungen und hiläre Lymphadenopathien zu detektieren und andere Ursachen der Leberschädigung (z. B. eine intra- oder extrahepatische Gallenwegerweiterung, Tumoren oder Gefäßthrombosen) auszuschließen [133]. Abdominelle Lymphknoten bei Patienten mit IgG4-assoziierten Erkrankung, sind in bis zu 80 % zu finden [841].

Die Bildgebung kann eine symmetrische, zirkuläre Wandverdickung der Gallengänge darstellen, endosonografisch kann zur Differenzialdiagnose einer malignen Raumforderung eine Probe zur histologischen Untersuchung gewonnen werden [838, 842]. Erste kleine Studien weisen darauf hin, dass mittels intraduktalen Ultraschalls eine Unterscheidung zwischen einer IAC und einer PSC möglich sein könnte [464, 465].

In Biopsien der Papille, der Leber oder der Gallengänge finden sich die typischen histologischen Veränderungen mit einem dichten lymphoplasmazellulären Entzündungsinfiltrat mit IgG4 + B- oder Plasmazellen, CD4 + T-Zellen, einer obliterativen, lumenverlegenden Phlebitis sowie einer deutlichen Fibrose mit storiformer Ausbreitung. Als üblicher Cut-off-Wert werden > 10 IgG4 + Plasmazellen pro Gesichtsfeld („high-power field“ HPF) betrachtet. In einer Vergleichsstudie (IAC versus PSC versus pankreatikobiliäre Malignome) fanden sich bei IAC-Patienten in 72 % mehr als 10 positive IgG4 + Plasmazellen in wenigstens einer Biopsie nach Biopsieentnahme aus der Papille und dem Gallengang. Allerdings betrug die Rate der falsch positiven Befunde 12 % (1/6 PSC; 3/27 pankreatikobiliäres Malignom) [843]. Die alleinige Biopsie aus der Papille zeigte eine Sensitivität von 52 % bei einer Spezifität von 89 %. Diese ist vergleichbar zu der alleinigen Biopsie aus dem Gallengang (Sensitivität 52 %, Spezifität 96 %) [843]. Die reduzierte Sensitivität erklärt sich aus den eher oberflächlichen Biopsien aus den Gallenwegen. Die alleinige Bürstenzytologie reicht zur Diagnostik der IAC nicht aus, ist aber zur Abgrenzung gegenüber Malignomen sinnvoll [844]. Bezüglich der Papillenbiopsie ist anzumerken, dass die Biopsie nicht direkt am Ostium erfolgen sollte, um das Pankreatitisrisiko möglichst minimal zu halten.

Die Diagnostik erfolgt entsprechend den HISORT-Kriterien („**h**istology, **i**maging, **s**erology, **o**ther organ involvement and **r**esponse to therapy“) [831]. Sie berücksichtigt neben den charakteristischen Organveränderungen in der Schnittbildgebung/ERCP erhöhte Serum-IgG4-Werte sowie eine positive charakteristische Histologie (siehe ► **Abb. 5** Diagnosealgorithmus). Dabei wird zwischen einer definitiven, einer wahrscheinlichen, einer möglichen und dem Ausschluss einer IAC unterschieden. An erster Stelle steht der Nachweis typischer Veränderungen der Gallenwege als Grundbedingung. Liegen in der Bildgebung charakteristische Gallengangveränderungen vor und finden sich erhöhte IgG4-Werte sowie in der Bildgebung das klassische Bild der autoimmunen Pankreatitis Typ 1, dann kann von einer definitiven IAC ausgegangen werden. Das Gleiche gilt für Patienten mit Zustand nach erfolgter Pankreas-/Gallengangoperation, bei der im Resektat ein typischer histologischer Befund nachweisbar war. Finden sich die o. g. zusätzlichen Veränderungen nicht, reichen zwei oder mehr der folgenden Befunde aus, um definitive eine IAC zu diagnostizieren:

- erhöhtes Serum-IgG4 (> 135 mg/dl)
- suggestive Pankreasbefunde, die mit einer AIP vereinbar wären
- andere IgG4-assoziierte Erkrankungen
- Nachweis von > 10 IgG4 +-Plasmazellen/HPF in der Histologie bzw. weitere typische histologische Veränderungen

Findet sich zu den charakteristischen Gallengangveränderungen nur einer der oben genannten Befunde und es kommt nach einer probatorischen Therapie mit Steroiden für 4 Wochen zu einer deutlichen Verbesserung der Gallengangveränderungen, einem Abfall der Cholestaseparameter unter das Zweifache des oberen Normwerts (< 2 × ULN) und einem signifikanten Abfall des IgG4-Titers, kann auch definitiv von einer IAC ausgegangen werden. Bei einem Nichtansprechen nach vierwöchiger Therapie sollten die Steroide abgesetzt und der Patient sollte bezüglich eines Malignoms reevaluiert werden. Bestehen Zweifel an der Diagnose einer IAC, sollte immer versucht werden, ein Malignom auszuschließen, und der Patient sollte reevaluiert werden.

#### STATEMENT 62

Die Differenzierung der IAC zur PSC allein auf dem Boden des Cholangiogramms ist in vielen Fällen schwierig, so dass die cholangiografische Darstellung nicht allein als Diagnosekriterium dienen kann.

*starker Konsens*

#### Kommentar

Zur Differenzierung des cholangiografischen Bildes einer IAC im Vergleich zur PSC finden sich nur wenige publizierte Daten. In einer retrospektiven Studie mit 15 PSC-Patienten und 35 Patienten mit IAC zeigte sich, dass sich bei einem Drittel der PSC-Patienten (5 von 15) divertikelartige Ausstülpungen der Gallenwege finden, nicht jedoch bei einem der Patienten mit IAC [465]. Damit ist das Kriterium der divertikelartigen Ausstülpung zwar relativ spezifisch für eine PSC, weist jedoch eine sehr geringe negative Prädiktivität auf. In einer weiteren retrospektiven Studie mit 55 Patienten fanden sich neben den divertikelartigen Ausstülpungen zusätzlich die Kriterien „bandartige Strikturen“ sowie „Rarefizierung der intrahepatischen Gallenwege“ signifikant häufiger in der PSC-Gruppe (n = 29) als in dem IAC-Kollektiv (n = 26) [847]. In einer weiteren retrospektiven Arbeit zur Wertigkeit des MRT mit MRCP wurden 47 Patienten mit IAC und 73 PSC-Patienten untersucht. Dabei zeigten sich ein kontinuierlicher Gallenwegbefall, die Beteiligung der Gallenblase sowie eine Wanddicke des DHC > 2,5 mm signifikant häufiger in der IAC-Gruppe als bei den Patienten mit PSC [565].

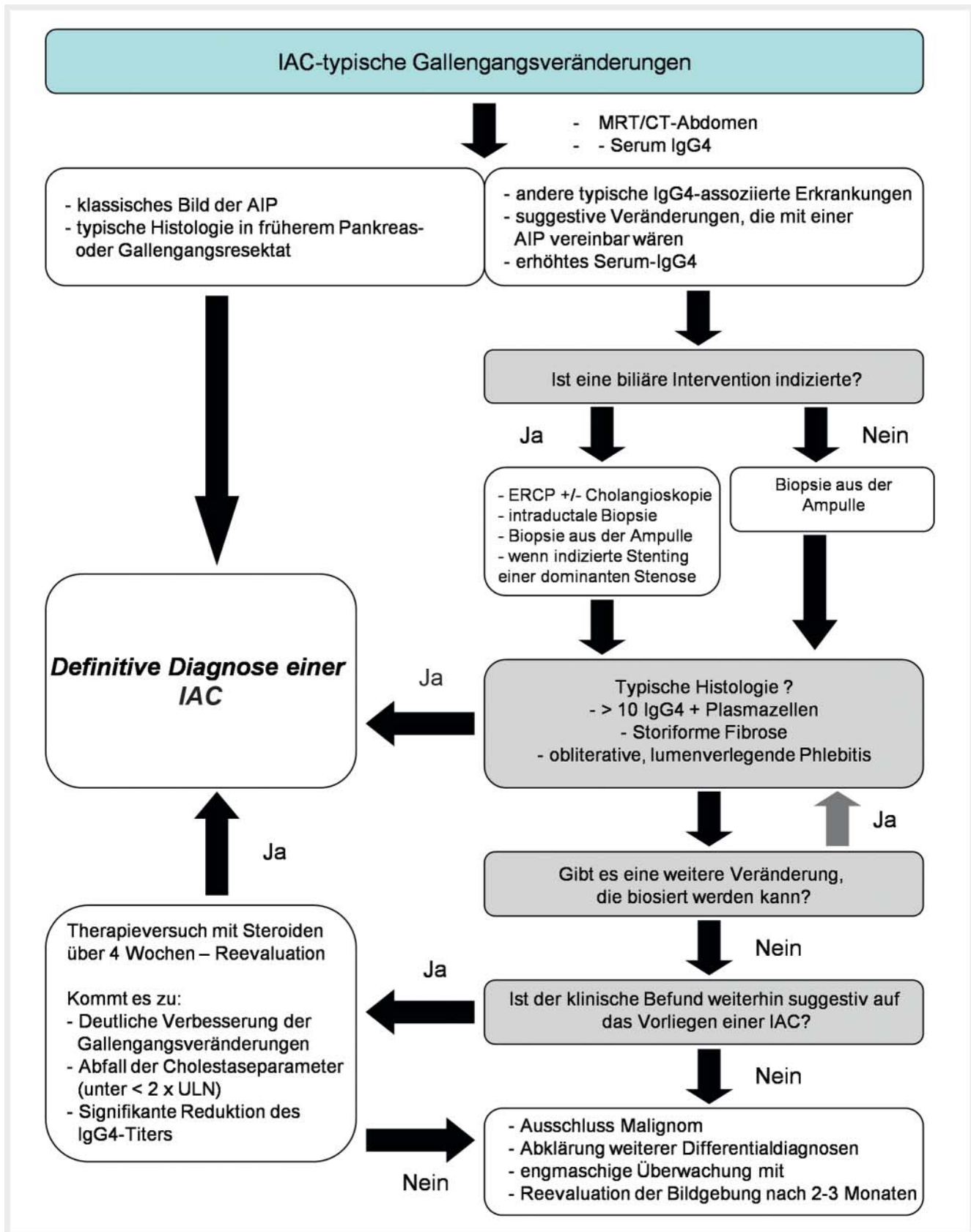
#### Therapie und Verlauf der IAC

#### EMPFEHLUNG 173

Alle symptomatischen Patienten mit einer IAC sollen behandelt werden.

*Starke Empfehlung, starker Konsens*





► **Abb. 5** Diagnostischer Algorithmus (adaptiert nach Hubers et al. und Joshi D) [845, 846] (IAC IgG4-assoziierte Cholangitis, AIP autoimmune Pankreatitis Typ1).

► **Tab. 9** Vergleich PSC und IAC (nach Joshi D und Webster JM) [845].

	PSC	IAC
Geschlecht	M:F 1,5:1	M:F 7:1
Alter bei Diagnosestellung	Jung (<40 LJ.)	Älter (> 50 LJ.)
Präsentation	Erhöhte Cholestaseparameter	Verschlussikterus
Gallengangveränderungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ perlschnurartig</li> <li>▪ Einschnürungen</li> <li>▪ Bild des entlaubten Baums</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ langstreckige Stenosen</li> <li>▪ multiple Stenosen</li> <li>▪ geringe prästenotische Dilatation</li> <li>▪ distale Stenosen</li> </ul>
Serum-IgG4-Erhöhung	< 20 %	> 70 %
Mitbeteiligung des Pankreas	< 5 %	> 80 %
Multiorganbefall	Nein	Ja
Assoziation zu CED	80 %	< 10 %
Ansprechen auf Steroide	Selten	Ja

#### EMPFEHLUNG 174

Patienten, bei denen es zu einer spontanen Remission kommt, sollen engmaschig nachkontrolliert werden.

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

#### Kommentar

Die meisten Patienten mit einer IAC sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung symptomatisch [831, 848]. Eine Steroidtherapie sollte bei diesen Patienten versucht werden, da im Gegensatz zur PSC die Strikturen des extra- und intrahepatischen Gallengangsystems unter einer Steroidmedikation regredient sein können [849, 850]. Obwohl über 90 % der Patienten mit einer IAC auf Steroide ansprechen, kommt es häufig zu einem Rezidiv [831, 844, 848]. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ein Ikterus zum Zeitpunkt der Erstmanifestation ein wichtiger Risikofaktor für ein Rezidiv ist. In diesen Fällen ist die Gabe von anderen Immunsuppressiva wie beispielsweise Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder Rituximab notwendig [844, 851, 852]. Im Gegensatz zur AIP erscheint eine spontane Remission der IAC eher selten [845, 853], und trotz spontanen Verschwindens des Ikterus können die morphologischen Veränderungen an den Gallenwegen subklinisch persistieren [852]. Somit sollten Patienten mit einer spontanen klinischen Remission engmaschig nachkontrolliert werden, damit eine subklinische Krankheitsprogression nicht verpasst wird.

Es wurden nur wenige Studien zum natürlichen Verlauf der IAC publiziert. In zwei Langzeituntersuchungen entwickelten 5 % respektive 8 % der Patienten im Verlauf eine Leberzirrhose, und in 1 % war eine Lebertransplantation notwendig [831, 848]. In der Studie von Ghazale et al. variierte das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Entwicklung der Leberzirrhose von 9 bis 62 Monaten. Drei der vier Patienten, die eine Zirrhose entwickelten, waren unbehandelt, während keiner in stabiler Remission eine Zirrhose entwickelte [831]. Im Gegensatz dazu kam es in der Studie von Huggett et al.

trotz Behandlung und engmaschiger Nachkontrolle zur Krankheitsprogression [848]. Die Daten sprechen dafür, dass die Indikation zur Behandlung großzügig gestellt werden sollte, mit dem Ziel, eine dauerhafte Remission zu erreichen. Zusätzlich sollten die Patienten langfristig engmaschig klinisch sowie radiologisch überwacht werden, und progrediente Gallengangstenosen sollten interventionell abgeklärt und behandelt werden [848].

#### EMPFEHLUNG 175

Symptomatische Patienten mit einer IAC ohne Kontraindikation für eine Steroidtherapie sollen zur Induktionstherapie mit Predniso(lo)n behandelt werden.

*Starke Empfehlung, starker Konsens*

#### Kommentar

Die diagnostischen Empfehlungen zur Therapie IgG4-assoziiierter Erkrankungen beschränken sich derzeit auf retrospektive Analysen bzw. kleine prospektive, einarmige Studien. Daten aus RCTs existieren derzeit nicht. IgG4-positive Syndrome sprechen auf eine Steroidtherapie an [854]. In der Initialtherapie können Dosen von 20 – 40 mg Predniso(lo)n äquivalent eingesetzt werden, wobei bei fehlender Datenlage eine individualisierte Therapie erfolgen sollte. Die größte therapeutische Erfahrung gibt es bei der AIP [852, 855]. Eine AIP Typ 1 erfordert nicht immer eine Therapie. Bei 74 % der Patienten tritt auch ohne Therapie eine Remission ein [856], dies gilt eventuell auch für die IAC. Internationale Leitlinien empfehlen eine Steroidtherapie bei Symptomen (klinisch relevante Cholestase, Schmerzen, Gewichtsverlust) [854, 857].

Rezidive treten ohne vorhergehende Steroidtherapie in 42 %, nach vorangegangener Steroidtherapie nur in 24 % der Fälle auf [856]. Im asiatischen Raum wird daher eine 12-monatige Erhaltungstherapie favorisiert. Abzuwägen sind mögliche negative Effekte einer langdauernden Steroidtherapie gegen die Rezidivrate (5,1 % mit Erhaltungstherapie vs. 22,7 % ohne Erhaltungstherapie).

pie) [849]. Wiederkehrende Schübe einer IgG4-positiven Erkrankung können zur irreversiblen Destruktion des betroffenen Organs führen, bei AIP mit ähnlichem Verlauf wie bei chronischer Pankreatitis mit Kalzifikationen in bis zu 54 % der Fälle [858]. In einer Kohorte der Mayo-Klinik traten nach Steroidtherapie einer AIP Typ 1 bei 43 % Rezidive auf. Die Rezidivrate war mit 67 % in der Gruppe mit abrupter Beendigung der Steroidtherapie am höchsten, während Tapern der Steroide bzw. eine Steroiderhaltungstherapie mit geringeren Rezidivraten assoziiert war (je 18 %) [859]. Diese Daten sprechen für eine 12-monatige Erhaltungstherapie bei IgG4-assoziierten Erkrankungen.

Faktoren, die ein Rezidiv begünstigen, sind ferner männliches Geschlecht, junges Alter bei Krankheitsbeginn und niedrige IgG4-Spiegel bei bildgebend fortgeschrittener Erkrankung bei Diagnosestellung [858, 860]. Ebenso könnte eine niedrige Steroiddosis zur Therapie des ersten Schubs einer IgG4-vermittelten Erkrankung mit einer erhöhten Rate an Rezidiven einhergehen [860]. Eine Kombinationstherapie aus einem alternativen Immunsuppressivum und Steroid bedingt keine geringere Rezidivrate. Allerdings ist die steroidfreie Therapie mit einem alternativen Immunsuppressivum (z. B. Azathioprin) zur Remissionserhaltung im Rezidiv nicht weniger effektiv als eine erneute Steroidtherapie [852].

#### EMPFEHLUNG 176

4 bis 6 Wochen nach Beginn einer immunsuppressiven Therapie sollte der Therapieerfolg klinisch, bildgebend und laborchemisch evaluiert werden. Bei fehlender Besserung der Symptome sollte die Diagnose infrage gestellt werden.

*Empfehlung, starker Konsens*

#### Kommentar

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen keine Empfehlungen aus randomisierten Studien vor. Die Patienten müssen auf die klinischen Symptome und die Notwendigkeit umgehender ärztlicher Betreuung bei Cholangiosepsis hingewiesen werden. Empfohlen wird eine zwei-wöchentliche Kontrolle der Cholestase- und Entzündungsparameter unter der Steroidtherapie, bis die Erhaltungsdosis erreicht wird. Nach 4 bis 6 Wochen der Therapie sollte ein serologisches Ansprechen (IgG4-Spiegel) kontrolliert werden sowie eine bildgebende Verlaufskontrolle erfolgen. Zu erwarten ist ein Abfall der IgG4-Spiegel unter einer Steroidtherapie im überwiegenden Teil der Patienten bereits nach 2 Wochen. Allerdings berichtet eine Studie einen Abfall nur in 63 % der Patienten [856]. Findet sich unter Therapie im primär angewendeten bildgebenden Verfahren keine Besserung, muss die Diagnose infrage gestellt werden. Differenzialdiagnostisch müssen neben der PSC und dem CCA auch ausgebrannte (fibrosierte) Spätstadien einer IAC bedacht werden [861].

#### EMPFEHLUNG 177

Erwachsene Patienten mit einer Steroidtherapie sollten eine Diagnostik und Prophylaxe hinsichtlich der Osteoporose gemäß den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie des DVO erhalten.

*Empfehlung, starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 178

Bei Patienten, die nicht auf eine Steroidtherapie ansprechen und bei denen die Diagnose einer IAC als gesichert gilt, kann eine Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erfolgen.

*Empfehlung offen, starker Konsens*

#### Kommentar

Zur Wirksamkeit nicht steroidbasierter Therapieregime zur Remissionsinduktion gibt es nur unkontrollierte Fallberichte. Beschrieben ist der erfolgreiche Einsatz des CD20-Antikörpers Rituximab bei AIP, allerdings an sehr kleinen Kollektiven [852, 862]. Ähnliche Daten liegen für die IgG4-positive Cholangio- und Hepatopathie vor [862].

#### EMPFEHLUNG 179

Das Risiko eines Malignoms kann bei IgG4-assoziierten Erkrankungen möglicherweise erhöht sein. Aufgrund der heterogenen Datenlage und Fehlens prospektiver Studien kann ein intensiviertes Screening auf Malignomerkkrankungen derzeit nicht empfohlen werden.

*Empfehlung offen, starker Konsens*

#### Kommentar

Die publizierten Daten zur Malignominzidenz beziehen sich sowohl auf die IAC als auch auf die Typ-1-AIP. Eine britische Arbeitsgruppe wertete dazu die Daten von insgesamt 115 Patienten mit IAC und Typ-1-AIP aus, wobei bei 13 (11 %) der Patienten ein Malignom im Beobachtungszeitraum diagnostiziert wurde [848]. Das Bild der Tumorentitäten ist dabei sehr heterogen, jedoch fanden sich darunter 3 hepatopankreatikobiliäre Karzinome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der IgG4-assoziierten Erkrankung. Dabei war das Krebsrisiko bei Diagnose bzw. während des Beobachtungszeitraums (median 32,5 Monate) gegenüber der britischen Bevölkerung erhöht (Odds Ratio 2,25;  $p = 0,02$ ). In einer großen, retrospektiven und multinationalen Studie mit insgesamt 978 Patienten mit Typ-1-AIP konnte bei 57 (5,82 %) der Patienten im Verlauf ein Malignom diagnostiziert werden, wobei die Krebsdiagnose bei allen außer einem Patienten erst mehr als 3 Jahren nach Erstdiagnose der AIP gestellt wurde [859]. In einer weiteren multizentrischen Arbeit aus Japan konnte bei 15 (13,8 %) von insgesamt 108 Patienten mit Typ-1-AIP ein Malignom gesichert werden. Dabei war mit einer Odds Ratio von 6,1 das Malignomrisiko innerhalb des ersten Jahres nach Erstdiagnose der AIP am höchsten im Vergleich zu den Folgejahren (Odds Ratio 1,5) [863].

#### Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- [1] Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004; 41: 677–683
- [2] Feuchtinger M, Christ S, Preuss B et al. Detection of novel non-M2-related antimitochondrial antibodies in patients with anti-M2 negative primary biliary cirrhosis. *Gut* 2009; 58: 983–989
- [3] European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63: 971–1004
- [4] Stechemesser E, Klein R, Berg PA. Characterization and clinical relevance of liver-pancreas antibodies in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1993; 18: 1–9
- [5] Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis and rheumatism* 1997; 40: 1601–1611
- [6] Czaja AJ, Morshed SA, Parveen S et al. Antibodies to single-stranded and double-stranded DNA in antinuclear antibody-positive type 1-autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 567–572
- [7] Czaja AJ, Nishioka M, Morshed SA et al. Patterns of nuclear immunofluorescence and reactivities to recombinant nuclear antigens in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 200–207
- [8] Parveen S, Morshed SA, Arima K et al. Antibodies to Ro/La, Cenp-B, and snRNPs antigens in autoimmune hepatitis of North America versus Asia: patterns of immunofluorescence, ELISA reactivities, and HLA association. *Digestive diseases and sciences* 1998; 43: 1322–1331
- [9] Strassburg CP, Alex B, Zindy F et al. Identification of cyclin A as a molecular target of antinuclear antibodies (ANA) in hepatic and non-hepatic autoimmune diseases. *J Hepatol* 1996; 25: 859–866
- [10] Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M et al. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996; 24: 1068–1073
- [11] Muratori P, Muratori L, Agostinelli D et al. Smooth muscle antibodies and type 1 autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2002; 35: 497–500
- [12] Wiedmann KH, Melms A, Berg PA. Anti-actin antibodies of IgM and IgG class in chronic liver diseases detected by fluorometric immunoassay. *Liver* 1983; 3: 369–376
- [13] Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Fairfax A et al. Classification of smooth muscle autoantibodies detected by immunofluorescence. *Journal of clinical pathology* 1976; 29: 403–410
- [14] Toh BH. Smooth muscle autoantibodies and autoantigens. *Clin Exp Immunol* 1979; 38: 621–628
- [15] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929–938
- [16] Gregorio GV, Portmann B, Reid F et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997; 25: 541–547
- [17] Czaja AJ, Manns MP, Homburger HA. Frequency and significance of antibodies to liver/kidney microsome type 1 in adults with chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1290–1295
- [18] Gueguen M, Meunier-Rotival M, Bernard O et al. Anti-liver kidney microsome antibody recognizes a cytochrome P450 from the IID subfamily. *J Exp Med* 1988; 168: 801–806
- [19] Manns MP, Johnson EF, Griffin KJ et al. Major antigen of liver kidney microsome autoantibodies in idiopathic autoimmune hepatitis is cytochrome P450db1. *J Clin Invest* 1989; 83: 1066–1072
- [20] Zanger UM, Hauri HP, Loeper J et al. Antibodies against human cytochrome P-450db1 in autoimmune hepatitis type II. *Proc Natl Acad Sci (PNAS)* 1988; 85: 8256–8260
- [21] Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF et al. LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin Invest* 1991; 88: 1370–1378
- [22] Yamamoto AM, Cresteil D, Boniface O et al. Identification and analysis of cytochrome P450IID6 antigenic sites recognized by anti-liver-kidney microsome type-1 antibodies (LKM1). *European journal of immunology* 1993; 23: 1105–1111
- [23] Kerker N, Ma Y, Davies ET et al. Detection of liver kidney microsomal type 1 antibody using molecularly based immunoassays. *Journal of clinical pathology* 2002; 55: 906–909
- [24] Bortolotti F, Vajro P, Balli F et al. Non-organ specific autoantibodies in children with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996; 25: 614–620
- [25] Dalekos GN, Makri E, Loges S et al. Increased incidence of anti-LKM autoantibodies in a consecutive cohort of hepatitis C patients from central Greece. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2002; 14: 35–42
- [26] Nishioka M, Morshed SA, Kono K et al. Frequency and significance of antibodies to P450IID6 protein in Japanese patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1997; 26: 992–1000
- [27] Duclos-Vallee JC, Hajoui O, Yamamoto AM et al. Conformational epitopes on CYP2D6 are recognized by liver/kidney microsomal antibodies. *Gastroenterology* 1995; 108: 470–476
- [28] Klein R, Zanger UM, Berg T et al. Overlapping but distinct specificities of anti-liver-kidney microsome antibodies in autoimmune hepatitis type II and hepatitis C revealed by recombinant native CYP2D6 and novel peptide epitopes. *Clin Exp Immunol* 1999; 118: 290–297
- [29] Bourdi M, Larrey D, Nataf J et al. Anti-liver endoplasmic reticulum autoantibodies are directed against human cytochrome P-450IA2. A specific marker of dihydralazine-induced hepatitis. *J Clin Invest* 1990; 85: 1967–1973
- [30] Clemente MG, Obermayer-Straub P, Meloni A et al. Cytochrome P450 1A2 is a hepatic autoantigen in autoimmune polyglandular syndrome type 1. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1997; 82: 1353–1361
- [31] Beaune P, Dansette PM, Mansuy D et al. Human anti-endoplasmic reticulum autoantibodies appearing in a drug-induced hepatitis are directed against a human liver cytochrome P-450 that hydroxylates the drug. *Proc Natl Acad Sci (PNAS)* 1987; 84: 551–555
- [32] Crivelli O, Lavarini C, Chiaberge E et al. Microsomal autoantibodies in chronic infection with the HBsAg associated delta (delta) agent. *Clin Exp Immunol* 1983; 54: 232–238
- [33] Philipp T, Durazzo M, Trautwein C et al. Recognition of uridine diphosphate glucuronosyl transferases by LKM-3 antibodies in chronic hepatitis D. *Lancet* 1994; 344: 578–581
- [34] Strassburg CP, Obermayer-Straub P, Alex B et al. Autoantibodies against glucuronosyltransferases differ between viral hepatitis and autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1576–1586
- [35] Csepregi A, Nemesanszky E, Luettig B et al. LKM3 autoantibodies in hepatitis C cirrhosis: a further phenomenon of the HCV-induced autoimmunity. *The American journal of gastroenterology* 2001; 96: 910–911
- [36] Ahonen P, Myllarniemi S, Sipila I et al. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *The New England journal of medicine* 1990; 322: 1829–1836
- [37] Clemente MG, Meloni A, Obermayer-Straub P et al. Two cytochromes P450 are major hepatocellular autoantigens in autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Gastroenterology* 1998; 114: 324–328
- [38] Gebre-Medhin G, Husebye ES, Gustafsson J et al. Cytochrome P450IA2 and aromatic L-amino acid decarboxylase are hepatic autoantigens in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *FEBS letters* 1997; 412: 439–445



- [39] Obermayer-Straub P, Perheentupa J, Braun S et al. Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Gastroenterology* 2001; 121: 668–677
- [40] Lapiere P, Hajoui O, Homberg JC et al. Formiminotransferase cyclodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1999; 116: 643–649
- [41] Muratori L, Sztul E, Muratori P et al. Distinct epitopes on formiminotransferase cyclodeaminase induce autoimmune liver cytosol antibody type 1. *Hepatology* 2001; 34: 494–501
- [42] Han S, Tredger M, Gregorio GV et al. Anti-liver cytosolic antigen type 1 (LC1) antibodies in childhood autoimmune liver disease. *Hepatology* 1995; 21: 58–62
- [43] Muratori L, Cataleta M, Muratori P et al. Detection of anti-liver cytosol antibody type 1 (anti-LC1) by immunodiffusion, counterimmunoelectrophoresis and immunoblotting: comparison of different techniques. *Journal of immunological methods* 1995; 187: 259–264
- [44] Abuaf N, Johanet C, Chretien P et al. Characterization of the liver cytosol antigen type 1 reacting with autoantibodies in chronic active hepatitis. *Hepatology* 1992; 16: 892–898
- [45] Lenzi M, Manotti P, Muratori L et al. Liver cytosolic 1 antigen-antibody system in type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Gut* 1995; 36: 749–754
- [46] Berg PA, Stechemesser E, Strienz J. Hypergammaglobulinämische chronisch aktive Hepatitis mit Nachweis von Leber-Pankreas-spezifischen komplementbindenden Antikörpern. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1981; 87: 921–928
- [47] Manns M, Gerken G, Kyriatsoulis A et al. Characterisation of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet* 1987; 1: 292–294
- [48] Gelpi C, Sontheimer EJ, Rodriguez-Sanchez JL. Autoantibodies against a serine tRNA-protein complex implicated in cotranslational selenocysteine insertion. *Proc Natl Acad Sci (PNAS)* 1992; 89: 9739–9743
- [49] Costa M, Rodriguez-Sanchez JL, Czaja AJ et al. Isolation and characterization of cDNA encoding the antigenic protein of the human tRNP (Ser)Sec complex recognized by autoantibodies from patients with type-1 autoimmune hepatitis. *Clin Exp Immunol* 2000; 121: 364–374
- [50] Volkmann M, Martin L, Baurle A et al. Soluble liver antigen: isolation of a 35-kd recombinant protein (SLA-p35) specifically recognizing sera from patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2001; 33: 591–596
- [51] Wies I, Brunner S, Henninger J et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000; 355: 1510–1515
- [52] Ballot E, Homberg JC, Johanet C. Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 auto-immune hepatitis. *J Hepatol* 2000; 33: 208–215
- [53] Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: a point of view. *The American journal of gastroenterology* 1995; 90: 1206–1211
- [54] Kanzler S, Weidemann C, Gerken G et al. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 635–640
- [55] Baeres M, Herkel J, Czaja AJ et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. *Gut* 2002; 51: 259–264
- [56] Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S et al. Autoimmune hepatitis. *Lancet* 2013; 382: 1433–1444
- [57] Klein R, Eisenburg J, Weber P et al. Significance and specificity of antibodies to neutrophils detected by western blotting for the serological diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1991; 14: 1147–1152
- [58] Roozendaal C, de Jong MA, van den Berg AP et al. Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *J Hepatol* 2000; 32: 734–741
- [59] Roozendaal C, Kallenberg CG. Anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 3034–3040
- [60] Targan SR, Landers C, Vidrich A et al. High-titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 1159–1166
- [61] Terjung B, Herzog V, Worman HJ et al. Atypical antineutrophil cytoplasmic antibodies with perinuclear fluorescence in chronic inflammatory bowel diseases and hepatobiliary disorders colocalize with nuclear lamina proteins. *Hepatology* 1998; 28: 332–340
- [62] Terjung B, Sohne J, Lechtenberg B et al. p-ANCAs in autoimmune liver disorders recognise human beta-tubulin isotype 5 and cross-react with microbial protein FtsZ. *Gut* 2010; 59: 808–816
- [63] Claise C, Johanet C, Bouhnik Y et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in autoimmune liver and inflammatory bowel diseases. *Liver* 1996; 16: 28–34
- [64] Dalekos GN, Tsianos EV. Anti-neutrophil antibodies in chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1994; 20: 561
- [65] Zauli D, Ghetti S, Grassi A et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997; 25: 1105–1107
- [66] Bansal DS, Fleming KA, Chapman RW. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995; 109: 2049–2050
- [67] Hausdorf G, Roggenbuck D, Feist E et al. Autoantibodies to asialoglycoprotein receptor (ASGPR) measured by a novel ELISA—revival of a disease-activity marker in autoimmune hepatitis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2009; 408: 19–24
- [68] McFarlane BM, Sipos J, Gove CD et al. Antibodies against the hepatic asialoglycoprotein receptor perfused in situ preferentially attach to periportal liver cells in the rat. *Hepatology* 1990; 11: 408–415
- [69] Czaja AJ, Pfeifer KD, Decker RH et al. Frequency and significance of antibodies to asialoglycoprotein receptor in type 1 autoimmune hepatitis. *Digestive diseases and sciences* 1996; 41: 1733–1740
- [70] Treichel U, McFarlane BM, Seki T et al. Demographics of anti-asialoglycoprotein receptor autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 799–804
- [71] Rigopoulou EI, Roggenbuck D, Smyk DS et al. Asialoglycoprotein receptor (ASGPR) as target autoantigen in liver autoimmunity: lost and found. *Autoimmunity reviews* 2012; 12: 260–269
- [72] McFarlane IG. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Biomed Pharmacother* 1999; 53: 255–263
- [73] Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology* 2001; 120: 1502–1517
- [74] Homberg JC, Abuaf N, Bernard O et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of "autoimmune" hepatitis. *Hepatology* 1987; 7: 1333–1339
- [75] Martini E, Abuaf N, Cavalli F et al. Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. *Hepatology* 1988; 8: 1662–1666
- [76] Durazzo M, Philipp T, Van Pelt FN et al. Heterogeneity of liver-kidney microsomal autoantibodies in chronic hepatitis C and D virus infection. *Gastroenterology* 1995; 108: 455–462
- [77] Czaja AJ, Donaldson PT, Lohse AW. Antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas and HLA risk factors for type 1 autoimmune hepatitis. *The American journal of gastroenterology* 2002; 97: 413–419
- [78] Vitozzi S, Djilali-Saiah I, Lapiere P et al. Anti-soluble liver antigen/liver-pancreas (SLA/LP) antibodies in pediatric patients with autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2002; 35: 485–492



- [79] Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK et al. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World journal of gastroenterology* 2015; 21: 60–83
- [80] Berg PA, Klein R, Lindenborn-Fotinos J et al. ATPase-associated antigen (M2): marker antigen for serological diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1982; 2: 1423–1426
- [81] Gershwin ME, Mackay IR, Sturgess A et al. Identification and specificity of a cDNA encoding the 70 kd mitochondrial antigen recognized in primary biliary cirrhosis. *J Immunol* 1987; 138: 3525–3531
- [82] Oertelt S, Rieger R, Selmi C et al. A sensitive bead assay for antimitochondrial antibodies: Chipping away at AMA-negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 659–665
- [83] Lindenborn-Fotinos J, Baum H, Berg PA. Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis: species and nonspecies specific determinants of M2 antigen. *Hepatology* 1985; 5: 763–769
- [84] Fussey SP, Guest JR, James OF et al. Identification and analysis of the major M2 autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1988; 85: 8654–8658
- [85] Cha S, Leung PS, Gershwin ME et al. Combinatorial autoantibodies to dihydrolipoamide acetyltransferase, the major autoantigen of primary biliary cirrhosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1993; 90: 2527–2531
- [86] Mutimer DJ, Fussey SP, Yeaman SJ et al. Frequency of IgG and IgM autoantibodies to four specific M2 mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1989; 10: 403–407
- [87] Walker JG, Doniach D, Roitt IM et al. Serological Tests in Diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis. *Lancet* 1965; 1: 827–831
- [88] Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R et al. Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 291–308
- [89] Berg PA, Klein R. Immunology of primary biliary cirrhosis. *Bailliere's clinical gastroenterology* 1987; 1: 675–706
- [90] Invernizzi P, Crosignani A, Battezzati PM et al. Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1997; 25: 1090–1095
- [91] Courvalin JC, Lassoued K, Worman HJ et al. Identification and characterization of autoantibodies against the nuclear envelope lamin B receptor from patients with primary biliary cirrhosis. *J Exp Med* 1990; 172: 961–967
- [92] Nickowitz RE, Worman HJ. Autoantibodies from patients with primary biliary cirrhosis recognize a restricted region within the cytoplasmic tail of nuclear pore membrane glycoprotein Gp210. *J Exp Med* 1993; 178: 2237–2242
- [93] Szosteki C, Guldner HH, Netter HJ et al. Isolation and characterization of cDNA encoding a human nuclear antigen predominantly recognized by autoantibodies from patients with primary biliary cirrhosis. *J Immunol* 1990; 145: 4338–4347
- [94] Invernizzi P, Selmi C, Ranftler C et al. Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Seminars in liver disease* 2005; 25: 298–310
- [95] Wesierska-Gadek J, Penner E, Battezzati PM et al. Correlation of initial autoantibody profile and clinical outcome in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: 1135–1144
- [96] Nakamura M, Kondo H, Mori T et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 118–127
- [97] Preuss B, Berg C, Dengjel J et al. Relevance of the inner mitochondrial membrane enzyme F1F0-ATPase as an autoantigen in autoimmune liver disorders. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2012; 32: 249–257
- [98] Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World journal of gastroenterology* 2008; 14: 3781–3791
- [99] Strassburg CP, Manns MP. Treatment of autoimmune hepatitis. *Seminars in liver disease* 2009; 29: 273–285
- [100] Czaja AJ, Manns MP, McFarlane IG et al. Autoimmune hepatitis: the investigational and clinical challenges. *Hepatology* 2000; 31: 1194–1200
- [101] McFarlane IG. Autoimmune hepatitis: diagnostic criteria, subclassifications, and clinical features. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 605–621
- [102] Chen J, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 117–124
- [103] Panayi V, Froud OJ, Vine L et al. The natural history of autoimmune hepatitis presenting with jaundice. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2014; 26: 640–645
- [104] Muratori P, Granito A, Quarneri C et al. Autoimmune hepatitis in Italy: the Bologna experience. *J Hepatol* 2009; 50: 1210–1218
- [105] Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 208–213
- [106] Werner M, Prytz H, Ohlsson B et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1232–1240
- [107] Perdigoto R, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1992; 14: 325–331
- [108] Paredes Millan M, Chirinos Montes NJ, Martinez Apaza A et al. The most common rheumatic diseases in patients with autoimmune liver disease in the Hospital Arzobispo Loayza from 2008–2013, Lima, Peru. *Revista de gastroenterologia del Peru: organo oficial de la Sociedad de Gastroenterologia del Peru* 2014; 34: 305–310
- [109] Matsumoto T, Morizane T, Aoki Y et al. Autoimmune hepatitis in primary Sjogren's syndrome: pathological study of the livers and labial salivary glands in 17 patients with primary Sjogren's syndrome. *Pathol Int* 2005; 55: 70–76
- [110] Villalta D, Girolami D, Bidoli E et al. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. *Journal of clinical laboratory analysis* 2005; 19: 6–10
- [111] Irving KS, Sen D, Tahir H et al. A comparison of autoimmune liver disease in juvenile and adult populations with systemic lupus erythematosus—a retrospective review of cases. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1171–1173
- [112] Beisel C, Weiler-Normann C, Teufel A et al. Association of autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus: a case series and review of the literature. *World journal of gastroenterology* 2014; 20: 12662–12667
- [113] Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011; 54: 374–385
- [114] Abdalian R, Dhar P, Jhaveri K et al. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: evaluating the role of routine magnetic resonance imaging. *Hepatology* 2008; 47: 949–957
- [115] Lewin M, Vilgrain V, Ozenne V et al. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: a prospective magnetic resonance imaging and histological study. *Hepatology* 2009; 50: 528–537
- [116] Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 848–857
- [117] Feld JJ, Dinh H, Arenovich T et al. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005; 42: 53–62
- [118] Ngu JH, Geary RB, Frampton CM et al. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: a population-based study. *Hepatology* 2013; 57: 2399–2406

- [119] Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC et al. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2008; 48: 140–147
- [120] Gronbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* 2014; 60: 612–617
- [121] Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. *Gastroenterology* 2011; 140: 1980–1989
- [122] Schramm C, Wahl I, Weiler-Normann C et al. Health-related quality of life, depression, and anxiety in patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2014; 60: 618–624
- [123] van der Plas SM, Hansen BE, de Boer JB et al. Generic and disease-specific health related quality of life of liver patients with various aetiologies: a survey. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2007; 16: 375–388
- [124] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193–2213
- [125] Czaja AJ. Safety issues in the management of autoimmune hepatitis. *Expert opinion on drug safety* 2008; 7: 319–333
- [126] Abdollahi MR, Somi MH, Faraji E. Role of international criteria in the diagnosis of autoimmune hepatitis. *World journal of gastroenterology* 2013; 19: 3629–3633
- [127] Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 1540–1548
- [128] Kim BH, Kim YJ, Jeong SH et al. Clinical features of autoimmune hepatitis and comparison of two diagnostic criteria in Korea: a nationwide, multicenter study. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2013; 28: 128–134
- [129] Munoz-Espinosa L, Alarcon G, Mercado-Moreira A et al. Performance of the international classifications criteria for autoimmune hepatitis diagnosis in Mexican patients. *Autoimmunity* 2011; 44: 543–548
- [130] Muratori P, Granito A, Pappas G et al. Validation of simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in Italian patients. *Hepatology* 2009; 49: 1782–1783; author reply 3
- [131] Qiu D, Wang Q, Wang H et al. Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis in Chinese patients. *J Hepatol* 2011; 54: 340–347
- [132] Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology* 2009; 50: 538–545
- [133] Barreiros AP, Chiorean L, Braden B et al. Ultrasound in rare diffuse liver disease. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2014; 52: 1247–1256
- [134] Braden B, Faust D, Ignee A et al. Clinical relevance of perihepatic lymphadenopathy in acute and chronic liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 931–936
- [135] Soresi M, Bonfissuto G, Magliarisi C et al. Ultrasound detection of abdominal lymph nodes in chronic liver diseases. A retrospective analysis. *Clinical radiology* 2003; 58: 372–377
- [136] Berzigotti A, Abraldes JG, Tandon P et al. Ultrasonographic evaluation of liver surface and transient elastography in clinically doubtful cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 52: 846–853
- [137] Pfeifer L, Goertz RS, Sturm J et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) and high-frequency ultrasound of the liver surface for the diagnosis of compensated liver cirrhosis. *Ultraschall in Med* 2014; 35: 44–50
- [138] Weiler-Normann C, Schramm C. Drug induced liver injury and its relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011; 55: 747–749
- [139] Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology* 2007; 46: 1138–1145
- [140] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169–176
- [141] Castiella A, Zapata E, Lucena MI et al. Drug-induced autoimmune liver disease: A diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. *World journal of hepatology* 2014; 6: 160–168
- [142] deLemos AS, Foureau DM, Jacobs C et al. Drug-induced liver injury with autoimmune features. *Seminars in liver disease* 2014; 34: 194–204
- [143] Rosner S, Schad A, Kittner J et al. Drug-induced liver injury with an autoimmune phenotype following anti-TNF Therapy – presentation of cases and review of literature. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2014; 52: 58–63
- [144] Bjornsson ES, Gunnarsson BI, Grondal G et al. Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2015; 13: 602–608
- [145] Lucena MI, Kaplowitz N, Hallal H et al. Recurrent drug-induced liver injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry: the dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011; 55: 820–827
- [146] Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010; 51: 2040–2048
- [147] Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011; 54: 931–939
- [148] Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *Journal of clinical pathology* 2009; 62: 481–492
- [149] Foureau DM, Walling TL, Maddukuri V et al. Comparative analysis of portal hepatic infiltrating leucocytes in acute drug-induced liver injury, idiopathic autoimmune and viral hepatitis. *Clin Exp Immunol* 2015; 180: 40–51
- [150] Hoffman A, Rahman F, Prengel S et al. Mini-laparoscopy in the endoscopy unit: Safety and outcomes in over one thousand patients. *World journal of gastrointestinal endoscopy* 2011; 3: 6–10
- [151] Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD et al. Liver biopsy. *Hepatology* 2009; 49: 1017–1044
- [152] Dechene A, Sowa JP, Schlattjan M et al. Mini-laparoscopy guided liver biopsy increases diagnostic accuracy in acute liver failure. *Digestion* 2014; 90: 240–247
- [153] Denzer U, Helmreich-Becker I, Galle PR et al. Liver assessment and biopsy in patients with marked coagulopathy: value of mini-laparoscopy and control of bleeding. *The American journal of gastroenterology* 2003; 98: 893–900
- [154] Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 105: 1824–1832
- [155] Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. *Hepatology* 2001; 34: 659–665
- [156] Ishak KG, Zimmerman HJ. Morphologic spectrum of drug-induced hepatic disease. *Gastroenterology clinics of North America* 1995; 24: 759–786
- [157] Luth S, Herkel J, Kanzler S et al. Serologic markers compared with liver biopsy for monitoring disease activity in autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 926–930
- [158] Dhaliwal HK, Hoeroldt BS, Dube AK et al. Long-Term Prognostic Significance of Persisting Histological Activity Despite Biochemical Remission in Autoimmune Hepatitis. *The American journal of gastroenterology* 2015; 110: 993–999
- [159] Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *The Quarterly journal of medicine* 1971; 40: 159–185

- [160] Kirk AP, Jain S, Pocock S et al. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut* 1980; 21: 78–83
- [161] Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973; 1: 735–737
- [162] Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011; 60: 1611–1629
- [163] Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 58–72.e4
- [164] Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972; 63: 820–833
- [165] Dufour JF, Zimmermann M, Reichen J. Severe autoimmune hepatitis in patients with previous spontaneous recovery of a flare. *J Hepatol* 2002; 37: 748–752
- [166] Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R et al. Persistent elevation of serum alanine aminotransferase levels leads to poor survival and hepatocellular carcinoma development in type 1 autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1197–1205
- [167] Verma S, Gunuwan B, Mendler M et al. Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. *The American journal of gastroenterology* 2004; 99: 1510–1516
- [168] Summerskill WH, Korman MG, Ammon HV et al. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut* 1975; 16: 876–883
- [169] Czaja AJ, Wolf AM, Baggenstoss AH. Laboratory assessment of severe chronic active liver disease during and after corticosteroid therapy: correlation of serum transaminase and gamma globulin levels with histologic features. *Gastroenterology* 1981; 80: 687–692
- [170] Czaja AJ. Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2009; 51: 161–167
- [171] Schramm C, Weiler-Normann C, Wiegard C et al. Treatment response in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 52: 2247–2248
- [172] Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011; 55: 171–182
- [173] Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1198–1206
- [174] Efe C, Ozaslan E, Kav T et al. Liver fibrosis may reduce the efficacy of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis and overlap syndrome. *Autoimmunity reviews* 2012; 11: 330–334
- [175] Geier A, Gartung C, Dietrich CG et al. Side effects of budesonide in liver cirrhosis due to chronic autoimmune hepatitis: influence of hepatic metabolism versus portosystemic shunts on a patient complicated with HCC. *World journal of gastroenterology* 2003; 9: 2681–2685
- [176] Hennes EM, Oo YH, Schramm C et al. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? *The American journal of gastroenterology* 2008; 103: 3063–3070
- [177] Sharzei K, Huang MA, Schreiber IR et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2010; 24: 588–592
- [178] Hlivko JT, Shiffman ML, Stravitz RT et al. A single center review of the use of mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune hepatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2008; 6: 1036–1040
- [179] Zachou K, Gatselis N, Papadamou G et al. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J Hepatol* 2011; 55: 636–646
- [180] Pratt DS, Flavin DP, Kaplan MM. The successful treatment of autoimmune hepatitis with 6-mercaptopurine after failure with azathioprine. *Gastroenterology* 1996; 110: 271–274
- [181] Hubener S, Oo YH, Than NN et al. Efficacy of 6-Mercaptopurine as Second-Line Treatment for Patients With Autoimmune Hepatitis and Azathioprine Intolerance. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2016; 14: 445–453
- [182] Weiler-Normann C, Lohse AW. Acute autoimmune hepatitis: many open questions. *J Hepatol* 2014; 61: 727–729
- [183] Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y et al. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): the role of corticosteroids in modifying outcome. *J Hepatol* 2014; 61: 876–882
- [184] Lohse AW, Gil H. Reactivation of autoimmune hepatitis during budesonide monotherapy, and response to standard treatment. *J Hepatol* 2011; 54: 837–839
- [185] Yeoman AD, Longhi MS, Heneghan MA. Review article: the modern management of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 771–787
- [186] Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM et al. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *The American journal of gastroenterology* 1999; 94: 241–248
- [187] Sherman KE, Narkewicz M, Pinto PC. Cyclosporine in the management of corticosteroid-resistant type I autoimmune chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1994; 21: 1040–1047
- [188] Tannous MM, Cheng J, Muniyappa K et al. Use of tacrolimus in the treatment of autoimmune hepatitis: a single centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 405–407
- [189] Larsen FS, Vainer B, Eefsen M et al. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. *World journal of gastroenterology* 2007; 13: 3232–3236
- [190] Than NN, Wiegard C, Weiler-Normann C et al. Long-term follow-up of patients with difficult to treat type 1 autoimmune hepatitis on Tacrolimus therapy. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 329–336
- [191] Burak KW, Urbanski SJ, Swain MG. Successful treatment of refractory type 1 autoimmune hepatitis with methotrexate. *J Hepatol* 1998; 29: 990–993
- [192] Chatrath H, Allen L, Boyer TD. Use of sirolimus in the treatment of refractory autoimmune hepatitis. *The American journal of medicine* 2014; 127: 1128–1131
- [193] Ytting H, Larsen FS. Everolimus treatment for patients with autoimmune hepatitis and poor response to standard therapy and drug alternatives in use. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 1025–1031
- [194] Weiler-Normann C, Schramm C, Quaa A et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2013; 58: 529–534
- [195] Burak KW, Swain MG, Santodomingo-Garzon T et al. Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2013; 27: 273–280
- [196] Peiseler M, Liebscher T, Sebode M et al. Efficacy and Limitations of Budesonide as a Second-Line Treatment for Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 pii: S1542-3565(17)30060-5. doi:10.1016/j.cgh.2016.12.040

- [197] Denzer U, Arnoldy A, Kanzler S et al. Prospective randomized comparison of minilaparoscopy and percutaneous liver biopsy: diagnosis of cirrhosis and complications. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 103–110
- [198] Gisbert JP, Gomollón F, Cara C et al. Thiopurine methyltransferase activity in Spain: a study of 14545 patients. *Digestive diseases and sciences* 2007; 52: 1262–1269
- [199] Czaja AJ, Carpenter HA. Thiopurine methyltransferase deficiency and azathioprine intolerance in autoimmune hepatitis. *Digestive diseases and sciences* 2006; 51: 968–975
- [200] Ferucci ED, Hurlburt KJ, Mayo MJ et al. Azathioprine metabolite measurements are not useful in following treatment of autoimmune hepatitis in Alaska Native and other non-Caucasian people. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2011; 25: 21–27
- [201] Heneghan MA, Allan ML, Bornstein JD et al. Utility of thiopurine methyltransferase genotyping and phenotyping, and measurement of azathioprine metabolites in the management of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2006; 45: 584–591
- [202] Dhaliwal HK, Anderson R, Thornhill EL et al. Clinical significance of azathioprine metabolites for the maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2012; 56: 1401–1408
- [203] Hindorf U, Jahed K, Bergquist A et al. Characterisation and utility of thiopurine methyltransferase and thiopurine metabolite measurements in autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 2010; 52: 106–111
- [204] Czaja AJ. Acute and acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. *Digestive diseases and sciences* 2013; 58: 897–914
- [205] Yamamoto K, Miyake Y, Ohira H et al. Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. *Hepatol Res* 2013; 43: 630–638
- [206] Karkhanis J, Verna EC, Chang MS et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2014; 59: 612–621
- [207] Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y et al. Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011; 53: 926–934
- [208] Lee HS, Choi GH, Joo DJ et al. Prognostic value of model for end-stage liver disease scores in patients with fulminant hepatic failure. *Transplantation proceedings* 2013; 45: 2992–2994
- [209] Zhu B, You SL, Wan ZH et al. Clinical characteristics and corticosteroid therapy in patients with autoimmune-hepatitis-induced liver failure. *World journal of gastroenterology: WJG* 2014; 20: 7473–7479
- [210] Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S et al. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *Journal of Autoimmunity* 2012; 38: J239–J244
- [211] Candia L, Marquez J, Espinoza LR. Autoimmune hepatitis and pregnancy: a rheumatologist's dilemma. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 49–56
- [212] Aggarwal N, Chopra S, Suri V et al. Pregnancy outcome in women with autoimmune hepatitis. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2011; 284: 19–23
- [213] Schramm C, Herkel J, Beuers U et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *The American journal of gastroenterology* 2006; 101: 556–560
- [214] Terrabuio DRB, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ et al. Follow-up of pregnant women with autoimmune hepatitis: the disease behavior along with maternal and fetal outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 350–356
- [215] Stokkeland K, Ludvigsson JF, Hultcrantz R et al. Increased risk of preterm birth in women with autoimmune hepatitis – a nationwide cohort study. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2016; 36: 76–83
- [216] Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG et al. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001; 48: 97–102
- [217] Samuel D, Riordan S, Strasser S et al. Severe autoimmune hepatitis first presenting in the early post partum period. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 2004; 2: 622–624
- [218] Werner M, Björnsson E, Prytz H et al. Autoimmune hepatitis among fertile women: strategies during pregnancy and breastfeeding? *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 986–991
- [219] van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1245–1254
- [220] Czaja AJ, Carpenter HA. Histological features associated with relapse after corticosteroid withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver* 2003; 23: 116–123
- [221] Hartl J, Ehlken H, Weiler-Normann C et al. Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 2015; 62: 642–646
- [222] Czaja AJ. Late relapse of type 1 autoimmune hepatitis after corticosteroid withdrawal. *Digestive diseases and sciences* 2010; 55: 1761–1769
- [223] Deneau M, Book LS, Guthery SL et al. Outcome after discontinuation of immunosuppression in children with autoimmune hepatitis: a population-based study. *The Journal of pediatrics* 2014; 164: 714–719.e2
- [224] Roye-Green K, Willis R, Mc Morris N et al. Autoimmune hepatitis in a Jamaican cohort spanning 40 years. *Human antibodies* 2013; 22: 87–93
- [225] Delgado JS, Vodonos A, Malnick S et al. Autoimmune hepatitis in southern Israel: a 15-year multicenter study. *Journal of digestive diseases* 2013; 14: 611–618
- [226] Kanzler S, Lohr H, Gerken G et al. Long-term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): a single center experience. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2001; 39: 339–341, 344–348
- [227] Czaja AJ, Beaver SJ, Shiels MT. Sustained remission after corticosteroid therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1987; 92: 215–219
- [228] De Groot J, Fevery J, Lepoutre L. Long-term follow-up of chronic active hepatitis of moderate severity. *Gut* 1978; 19: 510–513
- [229] Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998; 28: 296–301
- [230] Luth S, Kanzler S, Frenzel C et al. Characteristics and long-term prognosis of the autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 75–80
- [231] Oliveira LC, Porta G, Marin ML et al. Autoimmune hepatitis, HLA and extended haplotypes. *Autoimmunity reviews* 2011; 10: 189–193
- [232] Ma Y, Bogdanos DP, Hussain MJ et al. Polyclonal T-cell responses to cytochrome P450IID6 are associated with disease activity in autoimmune hepatitis type 2. *Gastroenterology* 2006; 130: 868–882
- [233] Montano-Loza AJ, Shums Z, Norman GL et al. Prognostic implications of antibodies to Ro/SSA and soluble liver antigen in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2012; 32: 85–92
- [234] Nierhoff J, Chavez Ortiz AA, Herrmann E et al. The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *European radiology* 2013; 23: 3040–3053
- [235] Ferraioli G, Filice C, Castera L et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver. *Ultrasound in medicine & biology* 2015; 41: 1161–1179
- [236] Hartl J, Denzer U, Ehlken H et al. Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis. *J Hepatol* 2016; 65: 769–775



- [237] Abdollahi M, Pouri A, Ghojzadeh M et al. Non-invasive serum fibrosis markers: A study in chronic hepatitis. *Biol Impacts: BI* 2015; 5: 17–23
- [238] Teufel A, Weinmann A, Centner C et al. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. *World journal of gastroenterology* 2009; 15: 578–582
- [239] Danielsson Borsen A, Almer S, Prytz H et al. Hepatocellular and extrahepatic cancer in patients with autoimmune hepatitis—a long-term follow-up study in 634 Swedish patients. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 217–223
- [240] Werner M, Almer S, Prytz H et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in autoimmune hepatitis. A long-term follow-up in 473 Swedish patients. *J Hepatol* 2009; 50: 388–393
- [241] Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. *Hepatology* 2008; 48: 863–870
- [242] Ngu JH, Geary RB, Frampton CM et al. Mortality and the risk of malignancy in autoimmune liver diseases: a population-based study in Canterbury, New Zealand. *Hepatology* 2012; 55: 522–529
- [243] Wong RJ, Gish R, Frederick T et al. Development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis patients: a case series. *Digestive diseases and sciences* 2011; 56: 578–585
- [244] Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Predictive factors for hepatocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. *The American journal of gastroenterology* 2008; 103: 1944–1951
- [245] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020–1022
- [246] Zhang H, Yang J, Zhu R et al. Combination therapy of ursodeoxycholic acid and budesonide for PBC-AIH overlap syndrome: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 567–574
- [247] EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* 2012; 56: 908–943
- [248] Greten TF, Malek NP, Schmidt S et al. Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2013; 51: 1269–1326
- [249] Tang R, Chen H, Miao Q et al. The cumulative effects of known susceptibility variants to predict primary biliary cirrhosis risk. *Genes and immunity* 2015; 16: 193–198
- [250] Bianchi I, Carbone M, Lleo A et al. Genetics and epigenetics of primary biliary cirrhosis. *Seminars in liver disease* 2014; 34: 255–264
- [251] Lammer C, Nguyen DL, Juran BD et al. Questionnaire based assessment of risk factors for primary biliary cirrhosis. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2013; 45: 589–594
- [252] Wahl I, Feige A, Lowe B et al. Primary biliary "cirrhosis": time to replace a misnomer. *Hepatology* 2015; 61: 1091
- [253] Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis: historical perspective. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 735–740
- [254] Beuers U, Gershwin ME, Gish RG et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *J Hepatol* 2015; 63: 1285–1287
- [255] Bowlus CL, Gershwin ME. The diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmunity reviews* 2014; 13: 441–444
- [256] Ali AH, Carey EJ, Lindor KD. Diagnosis and management of primary biliary cirrhosis. *Expert review of clinical immunology* 2014; 10: 1667–1678
- [257] Boonstra K, Culver EL, de Buy Wenniger LM et al. Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2014; 59: 1954–1963
- [258] Griffiths L, Dyson JK, Jones DE. The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Seminars in liver disease* 2014; 34: 318–328
- [259] Baldursdottir TR, Bergmann OM, Jonasson JG et al. The epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis: a nationwide population-based study. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2012; 24: 824–830
- [260] Righi S, Fiorini E, De Molo C et al. ARFI elastography in patients with chronic autoimmune liver diseases: A preliminary study. *Journal of ultrasound* 2012; 15: 226–231
- [261] Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S et al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011; 54: 650–659
- [262] Zhang DK, Chen M, Liu Y et al. Acoustic radiation force impulse elastography for non-invasive assessment of disease stage in patients with primary biliary cirrhosis: A preliminary study. *Clinical radiology* 2014; 69: 836–840
- [263] Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56: 198–208
- [264] Pang JX, Zimmer S, Niu S et al. Liver stiffness by transient elastography predicts liver-related complications and mortality in patients with chronic liver disease. *PLoS one* 2014; 9: e95776
- [265] Singh S, Fujii LL, Murad MH et al. Liver stiffness is associated with risk of decompensation, liver cancer, and death in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2013; 11: 1573–1584.e1–2; quiz e88–9
- [266] Kubota J, Ikeda F, Terada R et al. Mortality rate of patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis diagnosed at age 55 years or older is similar to that of the general population. *Journal of gastroenterology* 2009; 44: 1000–1006
- [267] Corpechot C, Wendum D. Primary biliary cirrhosis: is there still a place for histological evaluation? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 556–558
- [268] Nakanuma Y. Primary biliary cirrhosis: is there still a place for histological evaluation? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38: e1–e2
- [269] Beuers UH, Boberg KM, Chapman RW et al. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237–267
- [270] Khan FM, Komarla AR, Mendoza PG et al. Keratin 19 demonstration of canal of Hering loss in primary biliary cirrhosis: "minimal change PBC"? *Hepatology* 2013; 57: 700–707
- [271] Kakuda Y, Harada K, Nakanuma Y. Canals of Hering loss relates to the progression of the histological stages of primary biliary cirrhosis. *Journal of clinical pathology* 2015; 68: 141–147
- [272] Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Archiv A, Pathological anatomy and histology* 1978; 379: 103–112
- [273] Scheuer PJ. Primary biliary cirrhosis: diagnosis, pathology and pathogenesis. *Postgrad Med J* 1983; 59: 106–115
- [274] Hiramatsu K, Aoyama H, Zen Y et al. Proposal of a new staging and grading system of the liver for primary biliary cirrhosis. *Histopathology* 2006; 49: 466–478
- [275] Nakanuma Y, Zen Y, Harada K et al. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. *Pathol Int* 2010; 60: 167–174
- [276] Kakuda Y, Harada K, Sawada-Kitamura S et al. Evaluation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis in comparison with classical systems. *Hum Pathol* 2013; 44: 1107–1117
- [277] Wendum D, Boelle PY, Bedossa P et al. Primary biliary cirrhosis: proposal for a new simple histological scoring system. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2015; 35: 652–659



- [278] Gaya DR, Thorburn D, Oien KA et al. Hepatic granulomas: a 10 year single centre experience. *Journal of clinical pathology* 2003; 56: 850–853
- [279] Paul S, Sepehr GJ, Weinstein B et al. Co-occurrence of idiopathic granulomatous hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Digestive diseases and sciences* 2014; 59: 2831–2835
- [280] Modaresi Esfeh J, Culver D, Plesec T et al. Clinical presentation and protocol for management of hepatic sarcoidosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 349–358
- [281] Egritas O, Sari S, Dalgic B et al. Granulomatous hepatitis, perihepatic lymphadenopathies, and autoantibody positivity: an unusual association in a child with hepatitis C. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 275–279
- [282] Ozaras R, Tahan V, Mert A et al. The prevalence of hepatic granulomas in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 449–452
- [283] Farah M, Al Rashidi A, Owen DA et al. Granulomatous hepatitis associated with etanercept therapy. *J Rheumatol* 2008; 35: 349–351
- [284] Fiel MI, Shukla D, Saraf N et al. Development of hepatic granulomas in patients receiving pegylated interferon therapy for recurrent hepatitis C virus post liver transplantation. *Transpl Infect Dis* 2008; 10: 184–189
- [285] Ben Mustapha N, Karoui S, Serghini M et al. Frequency and predictive factors of granulomatous hepatitis in patients with peritoneal tuberculosis. *Tunis Med* 2009; 87: 382–385
- [286] Shoaran M, Najafi M, Jalilian R et al. Granulomatous hepatitis as a rare complication of Bacillus Calmette-Guerin vaccination. *Ann Saudi Med* 2013; 33: 627–629
- [287] Delimpoura V, Samitas K, Vamvakaris I et al. Concurrent granulomatous hepatitis, pneumonitis and sepsis as a complication of intravesical BCG immunotherapy. *BMJ Case Rep* 2013; 2013: pii: bcr2013200624. doi:10.1136/bcr-2013-200624
- [288] Desmet M, Moubax K, Haerens M. Multiple organ failure and granulomatous hepatitis following intravesical bacillus Calmette-Guerin instillation. *Acta Clin Belg* 2012; 67: 367–369
- [289] Rustagi T, Rai M, Alekshun TJ. Granulomatous hepatitis from disseminated Mycobacterium bovis infection: shift of an intended local towards a detrimental systemic infection. *Trop Gastroenterol* 2011; 32: 157–158
- [290] Trevenzoli M, Cattelan AM, Marino F et al. Sepsis and granulomatous hepatitis after bacillus Calmette-Guerin intravesical installation. *J Infect* 2004; 48: 363–364
- [291] Leebeek FW, Ouwendijk RJ, Kolk AH et al. Granulomatous hepatitis caused by Bacillus Calmette-Guerin (BCG) infection after BCG bladder instillation. *Gut* 1996; 38: 616–618
- [292] Gao CQ, Mithani R, Leya J et al. Granulomatous hepatitis, choroiditis and aortoduodenal fistula complicating intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy: Case report. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 260
- [293] Hristea A, Neacsu A, Ion DA et al. BCG-related granulomatous hepatitis. *Pneumologia* 2007; 56: 32–34
- [294] Fallahzadeh MK, Fallahzadeh MA, Mojtahedi Y et al. Granulomatous liver involvement in a child with systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. *Lupus* 2013; 22: 1388–1393
- [295] Rojas-Feria M, Castro M, Suarez E et al. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World journal of gastroenterology: WJG* 2013; 19: 7327–7340
- [296] Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1598–1619
- [297] Aguilar-Olivos N, del Carmen Manzano-Robleda M, Gutierrez-Grobe Y et al. Granulomatous hepatitis caused by Q fever: a differential diagnosis of fever of unknown origin. *Ann Hepatol* 2013; 12: 138–141
- [298] Lai CH, Lin JN, Chang LL et al. Circulating cytokines and procalcitonin in acute Q fever granulomatous hepatitis with poor response to antibiotic and short-course steroid therapy: a case report. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 193
- [299] Cone LA, Curry N, Shaver P et al. Q fever in the Southern California desert: epidemiology, clinical presentation and treatment. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75: 29–32
- [300] VanderHeyden TR, Yong SL, Breitschwerdt EB et al. Granulomatous hepatitis due to Bartonella henselae infection in an immunocompetent patient. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 17
- [301] Bonatti H, Mendez J, Guerrero I et al. Disseminated Bartonella infection following liver transplantation. *Transpl Int* 2006; 19: 683–687
- [302] Holl-Ulrich K, Klass M. Wegener's granulomatosis with granulomatous liver involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 88–89
- [303] Tahan V, Ozaras R, Lacevic N et al. Prevalence of hepatic granulomas in chronic hepatitis B. *Digestive diseases and sciences* 2004; 49: 1575–1577
- [304] Kanbay M, Altundag K, Gur G et al. Non-Hodgkin's lymphoma presenting with granulomatous hepatitis and hemophagocytosis. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 767–769
- [305] Zanchi AC, Gingold AR, Theise ND et al. Necrotizing granulomatous hepatitis as an unusual manifestation of Lyme disease. *Digestive diseases and sciences* 2007; 52: 2629–2632
- [306] Miller EB, Shichmanter R, Friedman JA et al. Granulomatous hepatitis and Sjogren's syndrome: an association. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 153–158
- [307] Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N. Primary biliary cirrhosis: overlaps with other autoimmune disorders. *Seminars in liver disease* 2014; 34: 352–360
- [308] Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M et al. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut* 2006; 55: 388–394
- [309] Matsumoto T, Kobayashi S, Shimizu H et al. The liver in collagen diseases: pathologic study of 160 cases with particular reference to hepatic arteritis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Liver* 2000; 20: 366–373
- [310] Inoue K, Hirohara J, Nakano T et al. Prediction of prognosis of primary biliary cirrhosis in Japan. *Liver* 1995; 15: 70–77
- [311] Marasini B, Gagetta M, Rossi V et al. Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: an appraisal of 170 Italian patients. *Annals of the rheumatic diseases* 2001; 60: 1046–1049
- [312] Heathcote J. The clinical expression of primary biliary cirrhosis. *Seminars in liver disease* 1997; 17: 23–33
- [313] Yamagiwa S, Kamimura H, Takamura M et al. Autoantibodies in primary biliary cirrhosis: recent progress in research on the pathogenetic and clinical significance. *World journal of gastroenterology: WJG* 2014; 20: 2606–2612
- [314] Caldwell SH, Leung PS, Spivey JR et al. Antimitochondrial antibodies in kindreds of patients with primary biliary cirrhosis: antimitochondrial antibodies are unique to clinical disease and are absent in asymptomatic family members. *Hepatology* 1992; 16: 899–905
- [315] Zografos TA, Gatselis N, Zachou K et al. Primary biliary cirrhosis-specific autoantibodies in first degree relatives of Greek primary biliary cirrhosis patients. *World journal of gastroenterology: WJG* 2012; 18: 4721–4728
- [316] Lazaridis KN, Juran BD, Boe GM et al. Increased prevalence of antimitochondrial antibodies in first-degree relatives of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 785–792
- [317] Yanagisawa M, Takagi H, Takahashi H et al. Familial clustering and genetic background of primary biliary cirrhosis in Japan. *Digestive diseases and sciences* 2010; 55: 2651–2658

- [318] Mantaka A, Koulentaki M, Chlouverakis G et al. Primary biliary cirrhosis in a genetically homogeneous population: disease associations and familial occurrence rates. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 110
- [319] Newton JL, Elliott C, Frith J et al. Functional capacity is significantly impaired in primary biliary cirrhosis and is related to orthostatic symptoms. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2011; 23: 566–572
- [320] Mells GF, Pells G, Newton JL et al. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC national study. *Hepatology* 2013; 58: 273–283
- [321] Untas A, Boujut E, Corpechot C et al. Quality of life and illness perception in primary biliary cirrhosis: a controlled cross-sectional study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 52–58
- [322] Griffiths L, Jones DE. Pathogenesis of primary biliary cirrhosis and its fatigue. *Dig Dis* 2014; 32: 615–625
- [323] Hollingsworth KG, Newton JL, Robinson L et al. Loss of capacity to recover from acidosis in repeat exercise is strongly associated with fatigue in primary biliary cirrhosis. *Journal of hepatology* 2010; 53: 155–161
- [324] Pells G, Mells GF, Carbone M et al. The impact of liver transplantation on the phenotype of primary biliary cirrhosis patients in the UK-PBC cohort. *Journal of hepatology* 2013; 59: 67–73
- [325] Beuers U, Kremer AE, Bolier R et al. Pruritus in cholestasis: facts and fiction. *Hepatology* 2014; 60: 399–407
- [326] Poupon RE, Chretien Y, Poupon R et al. Serum bile acids in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology* 1993; 17: 599–604
- [327] Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K et al. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 884–890
- [328] Poupon RE, Balkau B, Eschwege E et al. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *The New England journal of medicine* 1991; 324: 1548–1554
- [329] Poupon RE, Poupon R, Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *The New England journal of medicine* 1994; 330: 1342–1347
- [330] Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2006; 130: 715–720
- [331] Toklu HZ, Dumlu MU, Sehirlı O et al. Pomegranate peel extract prevents liver fibrosis in biliary-obstructed rats. *J Pharm Pharmacol* 2007; 59: 1287–1295
- [332] Hung GD, Li PC, Lee HS et al. Green tea extract supplementation ameliorates CCl4-induced hepatic oxidative stress, fibrosis, and acute-phase protein expression in rat. *J Formos Med Assoc* 2012; 111: 550–559
- [333] Dulundu E, Ozel Y, Topaloglu U et al. Grape seed extract reduces oxidative stress and fibrosis in experimental biliary obstruction. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2007; 22: 885–892
- [334] Lee TY, Chang HH, Chen JH et al. Herb medicine Yin-Chen-Hao-Tang ameliorates hepatic fibrosis in bile duct ligation rats. *J Ethnopharmacol* 2007; 109: 318–324
- [335] Angulo P, Patel T, Jorgensen RA et al. Silymarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2000; 32: 897–900
- [336] Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009; 136: 1281–1287
- [337] Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *Journal of hepatology* 2011; 55: 1361–1367
- [338] Kuiper EM, Hansen BE, Lesterhuis W et al. The long-term effect of ursodeoxycholic acid on laboratory liver parameters in biochemically non-advanced primary biliary cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 29–33
- [339] Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology* 2014; 147: 1338–1349 e5; quiz e15
- [340] Fang YQ, Lv DX, Jia W et al. Case-control study on prednisolone combined with ursodeoxycholic acid and azathioprine in pure primary biliary cirrhosis with high levels of immunoglobulin G and transaminases: efficacy and safety analysis. *Medicine* 2014; 93: e104
- [341] Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology* 2005; 41: 747–752
- [342] Angulo P, Batts KP, Jorgensen RA et al. Oral budesonide in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *The American journal of gastroenterology* 2000; 95: 2333–2337
- [343] Trauner M, Halilbasic E, Kazemi-Shirazi L et al. Therapeutic role of bile acids and nuclear receptor agonists in fibrosing cholangiopathies. *Dig Dis* 2014; 32: 631–636
- [344] Cheung AC, Lapointe-Shaw L, Kowgier M et al. Combined ursodeoxycholic acid (UDCA) and fenofibrate in primary biliary cholangitis patients with incomplete UDCA response may improve outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 283–293
- [345] Hirschfield GM, Mason A, Luketic V et al. Efficacy of obeticholic Acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2015; 148: 751–761 e8
- [346] Nevens F, Andreone P, Mazzella G et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *The New England journal of medicine* 2016; 375: 631–643
- [347] Myers RP, Swain MG, Lee SS et al. B-cell depletion with rituximab in patients with primary biliary cirrhosis refractory to ursodeoxycholic acid. *The American journal of gastroenterology* 2013; 108: 933–941
- [348] Tsuda M, Moritoki Y, Lian ZX et al. Biochemical and immunologic effects of rituximab in patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2012; 55: 512–521
- [349] Quarneri C, Muratori P, Lalanne C et al. Fatigue and pruritus at onset identify a more aggressive subset of primary biliary cirrhosis. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2015; 35: 636–641
- [350] Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C et al. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006; 44: 85–90
- [351] Beuers U, Rust C. Overlap syndromes. *Seminars in liver disease* 2005; 25: 311–320
- [352] Floreani A, Farinati F. Risk factors associated with hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2013; 58: 1520–1521
- [353] Harada K, Hirohara J, Ueno Y et al. Incidence of and risk factors for hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: national data from Japan. *Hepatology* 2013; 57: 1942–1949
- [354] Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. *Gut* 2015; 65: 321–329
- [355] Liang Y, Yang Z, Zhong R. Primary biliary cirrhosis and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2012; 56: 1409–1417
- [356] Floreani A, Spinazze A, Caballeria L et al. Extrahepatic malignancies in primary biliary cirrhosis: a comparative study at two European centers. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 48: 254–262

- [357] Carbone M, Mells G, Pells G et al. Sex and Age Are Determinants of the Clinical Phenotype of Primary Biliary Cirrhosis and Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2013; 144: 560–569
- [358] Nakamura M, Kondo H, Tanaka A et al. Autoantibody status and histological variables influence biochemical response to treatment and long-term outcomes in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* 2015; 45: 846–855
- [359] Joshita S, Umemura T, Ota M et al. AST/platelet ratio index associates with progression to hepatic failure and correlates with histological fibrosis stage in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 61: 1443–1445
- [360] Ikeda F, Okamoto R, Baba N et al. Prevalence and associated factors with esophageal varices in early primary biliary cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2012; 27: 1320–1328
- [361] Parikh-Patel A, Gold E, Utts J et al. The association between gravidity and primary biliary cirrhosis. *Ann Epidemiol* 2002; 12: 264–272
- [362] Floreani A, Infantolino C, Franceschet I et al. Pregnancy and primary biliary cirrhosis: a case-control study. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2015; 48: 236–242
- [363] Trivedi PJ, Kumagi T, Al-Harthy N et al. Good maternal and fetal outcomes for pregnant women with primary biliary cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2014; 12: 1179–1185 e1
- [364] Efe C, Kahramanoglu-Aksoy E, Yilmaz B et al. Pregnancy in women with primary biliary cirrhosis. *Autoimmunity reviews* 2014; 13: 931–935
- [365] Poupon R, Chretien Y, Chazouilleres O et al. Pregnancy in women with ursodeoxycholic acid-treated primary biliary cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2005; 42: 418–419
- [366] Wellge BE, Sterneck M, Teufel A et al. Pregnancy in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2011; 60: 1117–1121
- [367] Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1492–1501
- [368] Vitek L, Zelenkova M, Bruha R. Safe use of ursodeoxycholic acid in a breast-feeding patient with primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 911–912
- [369] Kremer AE, Feramisco J, Reeh PW et al. Receptors, cells and circuits involved in pruritus of systemic disorders. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 869–892
- [370] Kremer AE, van Dijk R, Leckie P et al. Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions. *Hepatology* 2012; 56: 1391–1400
- [371] Gong Y, Huang Z, Christensen E et al. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses. *The American journal of gastroenterology* 2007; 102: 1799–1807
- [372] Jones EA, Bergasa NV. Evolving concepts of the pathogenesis and treatment of the pruritus of cholestasis. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 33–40
- [373] Kuiper EM, van Erpecum KJ, Beuers U et al. The potent bile acid sequestrant colestevam is not effective in cholestatic pruritus: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010; 52: 1334–1340
- [374] Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B et al. The efficacy and safety of bile Acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1528–1536. Epub 2007 Mar 31
- [375] Browning J, Combes B, Mayo MJ. Long-term efficacy of sertraline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *The American journal of gastroenterology* 2003; 98: 2736–2741
- [376] Mayo MJ, Handem I, Saldana S et al. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007; 45: 666–674
- [377] Lens S, Leoz M, Nazal L et al. Bezafibrate normalizes alkaline phosphatase in primary biliary cirrhosis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2014; 34: 197–203
- [378] Pares A, Herrera M, Aviles J et al. Treatment of resistant pruritus from cholestasis with albumin dialysis: combined analysis of patients from three centers. *J Hepatol* 2010; 53: 307–312
- [379] Pusch T, Denk GU, Parhofer KG et al. Plasma separation and anion adsorption transiently relieve intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2006; 45: 887–891
- [380] Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW et al. Nasobiliary drainage induces long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 2006; 43: 51–53
- [381] Beuers U, Gerken G, Pusch T. Biliary drainage transiently relieves intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006; 44: 280–281
- [382] Hegade VS, Krawczyk M, Kremer AE et al. The safety and efficacy of nasobiliary drainage in the treatment of refractory cholestatic pruritus: a multicentre European study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 294–302
- [383] Decock S, Roelandts R, Steenbergen WV et al. Cholestasis-induced pruritus treated with ultraviolet B phototherapy: an observational case series study. *Journal of hepatology* 2012; 57: 637–641
- [384] EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237–267
- [385] Newton JL, Bhala N, Burt J et al. Characterisation of the associations and impact of symptoms in primary biliary cirrhosis using a disease specific quality of life measure. *Journal of hepatology* 2006; 44: 776–783
- [386] Anderson K, Jones DE, Wilton K et al. Restless leg syndrome is a treatable cause of sleep disturbance and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2013; 33: 239–243
- [387] Newton JL, Jones DE. Managing systemic symptoms in chronic liver disease. *Journal of hepatology* 2012; 56 (Suppl. 1): 46–55
- [388] Jones DE, Newton JL. An open study of modafinil for the treatment of daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007; 25: 471–476
- [389] Hardy T, MacDonald C, Jones DE et al. A follow-up study of modafinil for the treatment of daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2010; 30: 1551–1552
- [390] Ian Gan S, de Jongh M, Kaplan MM. Modafinil in the treatment of debilitating fatigue in primary biliary cirrhosis: a clinical experience. *Digestive diseases and sciences* 2009; 54: 2242–2246
- [391] Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Conventional therapy of Sjogren's syndrome. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2007; 32: 284–291
- [392] Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH et al. Treatment of primary Sjogren syndrome: a systematic review. *Jama* 2010; 304: 452–460
- [393] Sheppard JD Jr, Singh R, McClellan AJ et al. Long-term Supplementation With n-6 and n-3 PUFAs Improves Moderate-to-Severe Keratoconjunctivitis Sicca: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Cornea* 2013; 32: 1297–1304
- [394] Beirao JM, Matos ME, Beirao IB et al. Topical cyclosporine for severe dry eye disease in liver-transplanted Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy (ATTRV30M). *Eur J Ophthalmol* 2013; 23: 156–163

- [395] Boynton GE, Raoof D, Niziol LM et al. Prospective Randomized Trial Comparing Efficacy of Topical Loteprednol Etabonate 0.5% Versus Cyclosporine-A 0.05% for Treatment of Dry Eye Syndrome Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cornea* 2015; 34: 725–732
- [396] Mang FX, Michieletti P, O'Rourke K et al. Primary biliary cirrhosis, sicca complex, and dysphagia. *Dysphagia* 1997; 12: 167–170
- [397] Menon KV, Angulo P, Weston S et al. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. *Journal of hepatology* 2001; 35: 316–323
- [398] Pares A, Guanabens N. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 407–424; x
- [399] Guanabens N, Monegal A, Cerda D et al. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2013; 58: 2070–2078
- [400] Guanabens N, Pares A, Ros I et al. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. *The American journal of gastroenterology* 2003; 98: 2268–2274
- [401] Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B et al. Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2005; 42: 762–771
- [402] Boone RH, Cheung AM, Girlan LM et al. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: a randomized trial of the efficacy and feasibility of estrogen/progestin. *Digestive diseases and sciences* 2006; 51: 1103–1112
- [403] Rudic JS, Poropat G, Krstic MN et al. Hormone replacement for osteoporosis in women with primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011. doi:CD009146
- [404] Sorokin A, Brown JL, Thompson PD. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2007; 194: 293–299
- [405] Chang PY, Lu SC, Su TC et al. Lipoprotein-X reduces LDL atherogenicity in primary biliary cirrhosis by preventing LDL oxidation. *J Lipid Res* 2004; 45: 2116–2122
- [406] Allocca M, Crosignani A, Gritti A et al. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2006; 55: 1795–1800
- [407] Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Ahuja W et al. Coronary artery disease in primary biliary cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Hepatol Res* 2014; 45: 1055–1061
- [408] Wang C, Zhao P, Liu W. Risk of incident coronary artery disease in patients with primary biliary cirrhosis. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 2921–2924
- [409] Poupon RE, Ouguerram K, Chretien Y et al. Cholesterol-lowering effect of ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1993; 17: 577–582
- [410] Cash WJ, O'Neill S, O'Donnell ME et al. Randomized controlled trial assessing the effect of simvastatin in primary biliary cirrhosis. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2013; 33: 1166–1174
- [411] Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2010; 8: 530–534
- [412] Lohse AW, zum Buschenfelde KH, Franz B et al. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999; 29: 1078–1084
- [413] Bambha K, Kim WR, Talwalkar J et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003; 125: 1364–1369
- [414] Broome U, Olsson R, Loof L et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 610–615
- [415] Lindkvist B, Benito de Valle M, Gullberg B et al. Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden. *Hepatology* 52: 571–577
- [416] Tischendorf JJ, Hecker H, Kruger M et al. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *The American journal of gastroenterology* 2007; 102: 107–114
- [417] Chapman RW, Arborough BA, Rhodes JM et al. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut* 1980; 21: 870–877
- [418] Weismuller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A et al. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* 2017; 152: 1975–1984
- [419] Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 56: 1181–1188
- [420] Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2013; 58: 2045–2055
- [421] Benito de Valle M, Rahman M, Lindkvist B et al. Factors that reduce health-related quality of life in patients with primary sclerosing cholangitis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2012; 10: 769–775 e2
- [422] Balasubramaniam K, Wiesner RH, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis with normal serum alkaline phosphatase activity. *Gastroenterology* 1988; 95: 1395–1398
- [423] Lindstrom L, Hultcrantz R, Boberg KM et al. Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2013; 11: 841–846
- [424] Fausa O, Schrumpf E, Elgjo K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Seminars in liver disease* 1991; 11: 31–39
- [425] Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989; 10: 430–436
- [426] Loftus EV Jr, Harewood GC, Loftus CG et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54: 91–96
- [427] Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP et al. Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 3–15
- [428] Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB et al. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 604–610
- [429] Lunder AK, Hov JR, Borthne A et al. Prevalence of Sclerosing Cholangitis Detected by Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Long-term Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2016; 151: 660–669 e4
- [430] Aadland E, Schrumpf E, Fausa O et al. Primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 655–664
- [431] Schrumpf E, Elgjo K, Fausa O et al. Sclerosing cholangitis in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 689–697
- [432] Sinakos E, Samuel S, Enders F et al. Inflammatory bowel disease in primary sclerosing cholangitis: a robust yet changing relationship. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1004–1049



- [433] Verdonk RC, Dijkstra G, Haagsma EB et al. Inflammatory bowel disease after liver transplantation: risk factors for recurrence and de novo disease. *Am J Transplant* 2006; 6: 1422–1429
- [434] Faubion WA Jr, Loftus EV, Sandborn WJ et al. Pediatric "PSC-IBD": a descriptive report of associated inflammatory bowel disease among pediatric patients with psc. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 296–300
- [435] Claessen MM, Lutgens MW, van Buuren HR et al. More right-sided IBD-associated colorectal cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1331–1336
- [436] Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy* 2002; 56: 48–54
- [437] Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM et al. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2009; 50: 158–164
- [438] Haapamaki J, Tenca A, Sintonen H et al. Health-related quality of life among patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2015; 35: 2194–2201
- [439] Ananthakrishnan AN, Beaulieu DB, Ulitsky A et al. Does primary sclerosing cholangitis impact quality of life in patients with inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 494–500
- [440] Gotthardt DN, Rupp C, Bruhin M et al. Pruritus is associated with severely impaired quality of life in patients with primary sclerosing cholangitis. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2014; 26: 1374–1379
- [441] Gross CR, Malinchoc M, Kim WR et al. Quality of life before and after liver transplantation for cholestatic liver disease. *Hepatology* 1999; 29: 356–364
- [442] Saldeen K, Friman S, Olausson M et al. Follow-up after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: effects on survival, quality of life, and colitis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 535–540
- [443] Bjornsson E, Boberg KM, Cullen S et al. Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis. *Gut* 2002; 51: 731–735
- [444] Naess S, Bjornsson E, Anmarkrud JA et al. Small duct primary sclerosing cholangitis without inflammatory bowel disease is genetically different from large duct disease. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2014; 34: 1488–1495
- [445] Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 970–979; quiz e15–16
- [446] Ehilken H, Wroblewski R, Corpechot C et al. Validation of Transient Elastography and Comparison with Spleen Length Measurement for Staging of Fibrosis and Clinical Prognosis in Primary Sclerosing Cholangitis. *PloS one* 2016; 11: e0164224
- [447] Bjornsson E, Chari S, Silveira M et al. Primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulin G4: clinical characteristics and response to therapy. *Am J Ther* 2011; 18: 198–205
- [448] Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA et al. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology* 2010; 256: 387–396
- [449] Weber C, Kuhlencordt R, Grotelueschen R et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 2008; 40: 739–745
- [450] Jhaveri K, Cleary S, Audet P et al. Consensus statements from a multidisciplinary expert panel on the utilization and application of a liver-specific MRI contrast agent (gadoteric acid). *Am J Roentgenol American journal of roentgenology* 2015; 204: 498–509
- [451] Hirche TO, Russler J, Braden B et al. Sonographic detection of perihepatic lymphadenopathy is an indicator for primary sclerosing cholangitis in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 586–594
- [452] Kirchner GJ, Tischendorf JJ, Bleck J et al. Perihilar lymph nodes in patients with primary sclerosing cholangitis with and without cholangiocellular carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1366–1370
- [453] Buckles DC, Lindor KD, Larusso NF et al. In primary sclerosing cholangitis, gallbladder polyps are frequently malignant. *The American journal of gastroenterology* 2002; 97: 1138–1142
- [454] Eaton JE, Thackeray EW, Lindor KD. Likelihood of malignancy in gallbladder polyps and outcomes following cholecystectomy in primary sclerosing cholangitis. *The American journal of gastroenterology* 2012; 107: 431–439
- [455] Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2008; 48: 598–605
- [456] van de Meeberg PC, Portincasa P, Wolfhagen FH et al. Increased gall bladder volume in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 39: 594–599
- [457] Lammert F, Neubrand MW, Bittner R et al. S3-guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2007; 45: 971–1001
- [458] Meacock LM, Sellars ME, Sidhu PS. Evaluation of gallbladder and biliary duct disease using microbubble contrast-enhanced ultrasound. *The British journal of radiology* 2010; 83: 615–627
- [459] Tsuji S, Sofuni A, Moriyasu F et al. Contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of gallbladder disease. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 336–340
- [460] Sugiyama M, Atomi Y, Yamato T. Endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of polypoid gall bladder lesions: analysis in surgical and follow up series. *Gut* 2000; 46: 250–254
- [461] Muguruma N, Okamura S, Ichikawa S et al. Endoscopic sonography in the diagnosis of gallbladder wall lesions in patients with gallstones. *Journal of clinical ultrasound: JCU* 2001; 29: 395–400
- [462] Lutz HH, Wasmuth HE, Streetz K et al. Endoscopic ultrasound as an early diagnostic tool for primary sclerosing cholangitis: a prospective pilot study. *Endoscopy* 2012; 44: 934–939
- [463] Nguyen NQ, Schoeman MN, Ruzkiewicz A. Clinical utility of EUS before cholangioscopy in the evaluation of difficult biliary strictures. *Gastrointestinal endoscopy* 2013; 78: 868–874
- [464] Kubota K, Kato S, Uchiyama T et al. Discrimination between sclerosing cholangitis-associated autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis, cancer using intraductal ultrasonography. *Digestive endoscopy: official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society* 2011; 23: 10–16
- [465] Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K et al. Comparison of intraductal ultrasonography findings between primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2015; 30: 1104–1109
- [466] Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013; 382: 1587–1599
- [467] Tsaitas C, Semertzidou A, Sinakos E. Update on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *World journal of hepatology* 2014; 6: 178–187
- [468] Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *The American journal of gastroenterology* 2015; 110: 646–659; quiz 60
- [469] Jorgensen RA, Lindor KD, Sartin JS et al. Serum lipid and fat-soluble vitamin levels in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 215–219
- [470] Angulo P, Grandison GA, Fong DG et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2011; 140: 180–188



- [471] Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. The New England journal of medicine* 1997; 336: 691 – 695
- [472] Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50: 808 – 814
- [473] Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005; 129: 1464 – 1472
- [474] Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN et al. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 901 – 910
- [475] Al Mamari S, Djordjevic J, Halliday JS et al. Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2013; 58: 329 – 334
- [476] Stanich PP, Bjornsson E, Gossard AA et al. Alkaline phosphatase normalization is associated with better prognosis in primary sclerosing cholangitis. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2011; 43: 309 – 313
- [477] Wunsch E, Trottier J, Milkiewicz M et al. Prospective evaluation of ursodeoxycholic acid withdrawal in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2014; 60: 931 – 940
- [478] Cullen SN, Rust C, Fleming K et al. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective. *J Hepatol* 2008; 48: 792 – 800
- [479] Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA et al. High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. *The American journal of gastroenterology* 2001; 96: 1558 – 1562
- [480] Fickert P, Zollner G, Fuchsichler A et al. Ursodeoxycholic acid aggravates bile infarcts in bile duct-ligated and Mdr2 knockout mice via disruption of cholangioles. *Gastroenterology* 2002; 123: 1238 – 1251
- [481] Imam MH, Sinakos E, Gossard AA et al. High-dose ursodeoxycholic acid increases risk of adverse outcomes in patients with early stage primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 34: 1185 – 1192
- [482] Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *The American journal of gastroenterology* 2011; 106: 1638 – 1645
- [483] Sinakos E, Marschall HU, Kowdley KV et al. Bile acid changes after high-dose ursodeoxycholic acid treatment in primary sclerosing cholangitis: Relation to disease progression. *Hepatology* 2010; 52: 197 – 203
- [484] Fickert P, Fuchsichler A, Marschall HU et al. Lithocholic acid feeding induces segmental bile duct obstruction and destructive cholangitis in mice. *Am J Pathol* 2006; 168: 410 – 422
- [485] Chapman R, Fevery J, Kalloo A et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 660 – 678
- [486] Dignass A, Preiss JC, Aust DE et al. Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2011; 49: 1276 – 1341
- [487] Preiss JC, Bokemeyer B, Buhr HJ et al. Updated German clinical practice guideline on "Diagnosis and treatment of Crohn's disease" 2014. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2014; 52: 1431 – 1484
- [488] Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 1 – 33
- [489] Van Assche G, Dignass A, Reinisch W et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 63 – 101
- [490] Hansen JD, Kumar S, Lo WK et al. Ursodiol and colorectal cancer or dysplasia risk in primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Digestive diseases and sciences* 2013; 58: 3079 – 3087
- [491] Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 89 – 95
- [492] Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 889 – 893
- [493] Brandsaeter B, Isoniemi H, Broome U et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis; predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. *J Hepatol* 2004; 40: 815 – 822
- [494] Schramm C, Schirmacher P, Helmreich-Becker I et al. Combined therapy with azathioprine, prednisolone, and ursodiol in patients with primary sclerosing cholangitis. A case series. *Ann Intern Med* 1999; 131: 943 – 946
- [495] Boberg KM, Egeland T, Schrupf E. Long-term effect of corticosteroid treatment in primary sclerosing cholangitis patients. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 991 – 995
- [496] Knox TA, Kaplan MM. A double-blind controlled trial of oral-pulse methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 494 – 499
- [497] Talwalkar JA, Angulo P, Keach JC et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *The American journal of gastroenterology* 2005; 100: 308 – 312
- [498] Talwalkar JA, Gossard AA, Keach JC et al. Tacrolimus for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2007; 27: 451 – 453
- [499] Epstein MP, Kaplan MM. A pilot study of etanercept in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Digestive diseases and sciences* 2004; 49: 1 – 4
- [500] Hommes DW, Erkelens W, Ponsioen C et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized study of infliximab in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 522 – 526
- [501] Davies YK, Cox KM, Abdullah BA et al. Long-term treatment of primary sclerosing cholangitis in children with oral vancomycin: an immunomodulating antibiotic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 61 – 67
- [502] Tabibian JH, Weeding E, Jorgensen RA et al. Randomised clinical trial: vancomycin or metronidazole in patients with primary sclerosing cholangitis – a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 604 – 612
- [503] Farkkila M, Karvonen AL, Nurmi H et al. Metronidazole and ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2004; 40: 1379 – 1386
- [504] Tabibian JH, Gossard A, El-Youssef M et al. Prospective Clinical Trial of Rifaximin Therapy for Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Ther* 2017; 24: e56 – e63
- [505] Andersen IM, Tengedal G, Lie BA et al. Effects of coffee consumption, smoking, and hormones on risk for primary sclerosing cholangitis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 12: 1019 – 1028
- [506] Lammert C, Juran BD, Schlicht E et al. Reduced coffee consumption among individuals with primary sclerosing cholangitis but not primary biliary cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2014; 12: 1562 – 1568
- [507] Martin CR, Blanco PG, Keach JC et al. The safety and efficacy of oral docosahexaenoic acid supplementation for the treatment of primary sclerosing cholangitis – a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 255 – 265

- [508] Angulo P, Jorgensen RA, Kowdley KV et al. Silymarin in the treatment of patients with primary sclerosing cholangitis: an open-label pilot study. *Digestive diseases and sciences* 2008; 53: 1716–1720
- [509] Gotthardt DN, Rudolph G, Kloters-Plachky P et al. Endoscopic dilation of dominant stenoses in primary sclerosing cholangitis: outcome after long-term treatment. *Gastrointestinal endoscopy* 2010; 71: 527–534
- [510] Siddiqui UD, Banerjee S, Barth B et al. Tools for endoscopic stricture dilation. *Gastrointestinal endoscopy* 2013; 78: 391–404
- [511] Faigel DO, Ginsberg GG, Kochman ML. Innovative use of the Soehendra stent retriever for biliary stricture recanalization. *Gastrointestinal endoscopy* 1996; 44: 635
- [512] Kaya M, Petersen BT, Angulo P et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *The American journal of gastroenterology* 2001; 96: 1059–1066
- [513] van Milligen de Wit AW, Rauws EA, van Bracht J et al. Lack of complications following short-term stent therapy for extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis. *Gastrointestinal endoscopy* 1997; 46: 344–347
- [514] Baluyut AR, Sherman S, Lehman GA et al. Impact of endoscopic therapy on the survival of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointestinal endoscopy* 2001; 53: 308–312
- [515] Gluck M, Cantone NR, Brandabur JJ et al. A twenty-year experience with endoscopic therapy for symptomatic primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 1032–1039
- [516] Stiehl A, Rudolph G, Kloters-Plachky P et al. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol* 2002; 36: 151–156
- [517] Martin JA. Endoscopic Management of Primary Sclerosing Cholangitis: State of the Art. *The American journal of gastroenterology* 2007; 102: S32–S37
- [518] Olsson R, Björnsson E, Backman L et al. Bile duct bacterial isolates in primary sclerosing cholangitis: a study of explanted livers. *J Hepatol* 1998; 28: 426–432
- [519] Kaya M, Bestas R, Bacalan F et al. Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in bile cultures from endoscopic retrograde cholangiography patients. *World journal of gastroenterology* 2012; 18: 3585–3589
- [520] Negm AA, Schott A, Vonberg RP et al. Routine bile collection for microbiological analysis during cholangiography and its impact on the management of cholangitis. *Gastrointestinal endoscopy* 2010; 72: 284–291
- [521] Pohl J, Ring A, Stremmel W et al. The role of dominant stenoses in bacterial infections of bile ducts in primary sclerosing cholangitis. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2006; 18: 69–74
- [522] Voigtlander T, Leuchs E, Vonberg RP et al. Microbiological analysis of bile and its impact in critically ill patients with secondary sclerosing cholangitis. *J Infect* 2015; 70: 483–490
- [523] Bai Y, Gao F, Gao J et al. Prophylactic antibiotics cannot prevent endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced cholangitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2009; 38: 126–130
- [524] Harris A, Chan AC, Torres-Viera C et al. Meta-analysis of antibiotic prophylaxis in endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy* 1999; 31: 718–724
- [525] Brand M, Bizos D, O'Farrell P Jr. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Cochrane Database Syst Rev* 2010. doi:CD007345
- [526] Denzer U, Beilenhoff U, Eickhoff A et al. S2k guideline: quality requirements for gastrointestinal endoscopy, AWMF registry no. 021–022. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2015; 53: 1496–1530
- [527] Alkhatib AA, Hilden K, Adler DG. Comorbidities, sphincterotomy, and balloon dilation predict post-ERCP adverse events in PSC patients: operator experience is protective. *Digestive diseases and sciences* 2011; 56: 3685–3688
- [528] Etzel JP, Eng SC, Ko CW et al. Complications after ERCP in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointestinal endoscopy* 2008; 67: 643–648
- [529] Ismail S, Kylanpaa L, Mustonen H et al. Risk factors for complications of ERCP in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 2012; 44: 1133–1138
- [530] Navaneethan U, Jegadeesan R, Nayak S et al. ERCP-related adverse events in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointestinal endoscopy* 2015; 81: 410–419
- [531] van den Hazel SJ, Wolffhagen EH, van Buuren HR et al. Prospective risk assessment of endoscopic retrograde cholangiography in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dutch PSC Study Group. Endoscopy* 2000; 32: 779–782
- [532] Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT et al. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. *The American journal of gastroenterology* 2009; 104: 855–860
- [533] Broome U, Lofberg R, Veress B et al. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995; 22: 1404–1408
- [534] Torres J, Pineton de Chambrun G, Itzkowitz S et al. Review article: colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 34: 497–508
- [535] Lian L, Menon KV, Shen B et al. Inflammatory bowel disease complicated by primary sclerosing cholangitis and cirrhosis: is restorative proctocolectomy safe? *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 79–84
- [536] Kartheuser AH, Dozois RR, LaRusso NF et al. Comparison of surgical treatment of ulcerative colitis associated with primary sclerosing cholangitis: ileal pouch-anal anastomosis versus Brooke ileostomy. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 748–756
- [537] Wiesner RH, LaRusso NF, Dozois RR et al. Peristomal varices after proctocolectomy in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1986; 90: 316–322
- [538] Penna C, Dozois R, Tremaine W et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 234–239
- [539] Gorgun E, Remzi FH, Manilich E et al. Surgical outcome in patients with primary sclerosing cholangitis undergoing ileal pouch-anal anastomosis: a case-control study. *Surgery* 2005; 138: 631–637; discussion 7–9
- [540] Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010; 59: 666–689
- [541] Imam MH, Eaton JE, Puckett JS et al. Neoplasia in the ileoanal pouch following colectomy in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1294–1299
- [542] Ludvigsson JF, Bergquist A, Ajne G et al. A population-based cohort study of pregnancy outcomes among women with primary sclerosing cholangitis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2014; 12: 95–100 e1
- [543] Vesterhus M, Hov JR, Holm A et al. Enhanced liver fibrosis score predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2015; 62: 188–197
- [544] Mendes FD, Jorgensen R, Keach J et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *The American journal of gastroenterology* 2006; 101: 2070–2075

- [545] Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 688–694
- [546] Rupp C, Bode KA, Chahoud F et al. Risk factors and outcome in patients with primary sclerosing cholangitis with persistent biliary candidiasis. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 562
- [547] Venkatesh PG, Navaneethan U, Shen B et al. Increased serum levels of carbohydrate antigen 19-9 and outcomes in primary sclerosing cholangitis patients without cholangiocarcinoma. *Digestive diseases and sciences* 2013; 58: 850–857
- [548] Kim WR, Poterucha JJ, Wiesner RH et al. The relative role of the Child-Pugh classification and the Mayo natural history model in the assessment of survival in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999; 29: 1643–1648
- [549] Ponsioen CY, Vrouenraets SM, Prawirodirdjo W et al. Natural history of primary sclerosing cholangitis and prognostic value of cholangiography in a Dutch population. *Gut* 2002; 51: 562–566
- [550] Ponsioen CY, Reitsma JB, Boberg KM et al. Validation of a cholangiographic prognostic model in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 2010; 42: 742–747
- [551] Craig DA, MacCarty RL, Wiesner RH et al. Primary sclerosing cholangitis: value of cholangiography in determining the prognosis. *Am J Roentgenol American journal of roentgenology* 1991; 157: 959–964
- [552] Rajaram R, Ponsioen CY, Majoie CB et al. Evaluation of a modified cholangiographic classification system for primary sclerosing cholangitis. *Abdom Imaging* 2001; 26: 43–47
- [553] Friedrich K, Rupp C, Hov JR et al. A frequent PNPLA3 variant is a sex specific disease modifier in PSC patients with bile duct stenosis. *PLoS one* 2013; 8: e58734
- [554] Rudolph G, Gotthardt D, Kloeters-Plachky P et al. In PSC with dominant bile duct stenosis, IBD is associated with an increase of carcinomas and reduced survival. *J Hepatol* 2010; 53: 313–317
- [555] Rudolph G, Gotthardt D, Kloeters-Plachky P et al. Influence of dominant bile duct stenoses and biliary infections on outcome in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2009; 51: 149–155
- [556] Korkmaz KS, de Rooij BJ, van Hoek B et al. MMP-2 is a disease-modifying gene in primary sclerosing cholangitis. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2014; 34: 274–280
- [557] Melum E, Karlsen TH, Bergquist A et al. An interleukin-6 (IL-6) receptor polymorphism affecting serum levels of IL-6 does not increase the risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *The American journal of gastroenterology* 2008; 103: 1045; author reply 6
- [558] Rupp C, Mummelthel A, Sauer P et al. Non-IBD immunological diseases are a risk factor for reduced survival in PSC. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2013; 33: 86–93
- [559] Karlsen TH, Lie BA, Frey Foslie K et al. Polymorphisms in the steroid and xenobiotic receptor gene influence survival in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2006; 131: 781–787
- [560] Shetty K, Rybicki L, Carey WD. The Child-Pugh classification as a prognostic indicator for survival in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1997; 25: 1049–1053
- [561] Eaton JE, Dzyubak B, Venkatesh SK et al. Performance of magnetic resonance elastography in primary sclerosing cholangitis. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2016; 31: 1184–1190
- [562] Hinrichs H, Hinrichs JB, Gutberlet M et al. Functional gadoxetate disodium-enhanced MRI in patients with primary sclerosing cholangitis (PSC). *European radiology* 2016; 26: 1116–1124
- [563] Kim JH, Byun JH, Kim SY et al. Sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis versus primary sclerosing cholangitis: comparison on endoscopic retrograde cholangiography, MR cholangiography, CT, and MRI. *Acta radiologica* 2013; 54: 601–607
- [564] Nilsson H, Blomqvist L, Douglas L et al. Dynamic gadoxetate-enhanced MRI for the assessment of total and segmental liver function and volume in primary sclerosing cholangitis. *Journal of magnetic resonance imaging: JMIR* 2014; 39: 879–886
- [565] Tokala A, Khalili K, Menezes R et al. Comparative MRI analysis of morphologic patterns of bile duct disease in IgG4-related systemic disease versus primary sclerosing cholangitis. *Am J Roentgenol American journal of roentgenology* 2014; 202: 536–543
- [566] Zein CO, Lindor KD, Angulo P. Prevalence and predictors of esophageal varices in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004; 39: 204–210
- [567] Bergquist A, Ekbohm A, Olsson R et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002; 36: 321–327
- [568] Burak K, Angulo P, Pasha TM et al. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *The American journal of gastroenterology* 2004; 99: 523–526
- [569] Zenouzi R, Weismuller TJ, Hubener P et al. Low risk of hepatocellular carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis with cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2014; 12: 1733–1738
- [570] Harnois DM, Gores GJ, Ludwig J et al. Are patients with cirrhotic stage primary sclerosing cholangitis at risk for the development of hepatocellular cancer? *J Hepatol* 1997; 27: 512–516
- [571] de Valle MB, Bjornsson E, Lindkvist B. Mortality and cancer risk related to primary sclerosing cholangitis in a Swedish population-based cohort. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2012; 32: 441–448
- [572] Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *The New England journal of medicine* 1995; 332: 924–933
- [573] Rosen CB, Nagorney DM, Wiesner RH et al. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. *Annals of surgery* 1991; 213: 21–25
- [574] Wildner D, Bernatik T, Greis C et al. CEUS in Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocellular Carcinoma in 320 Patients – Early or Late Washout Matters: A Subanalysis of the DEGUM Multicenter Trial. *Ultraschall in Med* 2015; 36: 132–139
- [575] Ehlken H, Wroblewski R, Corpechot C et al. Spleen size for the prediction of clinical outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2016; 65: 1230–1232
- [576] Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006; 43: 1118–1124
- [577] Ehlken H, Lohse AW, Schramm C. Transient elastography in primary sclerosing cholangitis—the value as a prognostic factor and limitations. *Gastroenterology* 147: 542–543
- [578] Bangarulingam SY, Bjornsson E, Enders F et al. Long-term outcomes of positive fluorescence in situ hybridization tests in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 174–180
- [579] Lankisch TO, Metzger J, Negm AA et al. Bile proteomic profiles differentiate cholangiocarcinoma from primary sclerosing cholangitis and choledocholithiasis. *Hepatology* 53: 875–884
- [580] Hultcrantz R, Olsson R, Danielsson A et al. A 3-year prospective study on serum tumor markers used for detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1999; 30: 669–673
- [581] Wannhoff A, Hov JR, Folseraas T et al. FUT2 and FUT3 genotype determines CA19-9 cut-off values for detection of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2013; 59: 1278–1284

- [582] Levy C, Lymp J, Angulo P et al. The value of serum CA 19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis. *Digestive diseases and sciences* 2005; 50: 1734–1740
- [583] Sinakos E, Saenger AK, Keach J et al. Many patients with primary sclerosing cholangitis and increased serum levels of carbohydrate antigen 19-9 do not have cholangiocarcinoma. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2011; 9: 434–439 e1
- [584] Wannhoff A, Rupp C, Friedrich K et al. Inflammation But Not Biliary Obstruction Is Associated With Carbohydrate Antigen 19-9 Levels in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2015; 13: 2372–2379
- [585] Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM et al. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 865–869
- [586] Siqueira E, Schoen RE, Silverman W et al. Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointestinal endoscopy* 2002; 56: 40–47
- [587] Wannhoff A, Folseraas T, Brune M et al. A common genetic variant of fucosyltransferase 2 correlates with serum carcinoembryonic antigen levels and affects cancer screening in patients with primary sclerosing cholangitis. *United European Gastroenterology Journal* 2016; 4: 84–91
- [588] Lindberg B, Arnelo U, Bergquist A et al. Diagnosis of biliary strictures in conjunction with endoscopic retrograde cholangiopancreatography, with special reference to patients with primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 2002; 34: 909–916
- [589] Lewis JT, Talwalkar JA, Rosen CB et al. Prevalence and risk factors for gallbladder neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis: evidence for a metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. *The American journal of surgical pathology* 2007; 31: 907–913
- [590] Schulze K, Weismuller TJ, Bubenheim M et al. Criteria Used in Clinical Practice to Guide Immunosuppressive Treatment in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis. *PLoS one* 2015; 10: e0140525
- [591] Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children: what is different from adult AIH? *Seminars in liver disease* 2009; 29: 297–306
- [592] Pando M, Larriba J, Fernandez GC et al. Pediatric and adult forms of type I autoimmune hepatitis in Argentina: evidence for differential genetic predisposition. *Hepatology* 1999; 30: 1374–1380
- [593] Woynarowski M, Woźniak M, Pawłowska M et al. Autoimmune hepatitis in Polish children: Healthcare facilities, epidemiology, and standards of care assessed by a pediatric autoimmune hepatitis group. *E&C Hepatology* 2008; 4: 66–70
- [594] Deneau M, Jensen MK, Holmen J et al. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history. *Hepatology* 2013; 58: 1392–1400
- [595] Oettinger R, Brunnerberg A, Gerner P et al. Clinical features and biochemical data of Caucasian children at diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2005; 24: 79–84
- [596] Di Giorgio A, Bravi M, Bonanomi E et al. Fulminant hepatic failure of autoimmune aetiology in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 159–164
- [597] Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 320–329
- [598] Radhakrishnan KR, Alkhoury N, Worley S et al. Autoimmune hepatitis in children—impact of cirrhosis at presentation on natural history and long-term outcome. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2010; 42: 724–728
- [599] Martin SR, Alvarez F, Anand R et al. Outcomes in children who underwent transplantation for autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2011; 17: 393–401
- [600] Vergani D, Wells L, Larcher VF et al. Genetically determined low C4: a predisposing factor to autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* 1985; 2: 294–298
- [601] Della Corte C, Ranucci G, Tufano M et al. Autoimmune hepatitis type 2 arising in PFAPA syndrome: coincidences or possible correlations? *Pediatrics* 2010; 125: e683–e686
- [602] Tufano M, Della Corte C, Cirillo F et al. Fulminant autoimmune hepatitis in a girl with 22q13 deletion syndrome: a previously unreported association. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 225–227
- [603] Lopez SI, Ciocca M, Oleastro M et al. Autoimmune hepatitis type 2 in a child with IPEX syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 690–693
- [604] Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune liver diseases in children – what is different from adulthood? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 783–795
- [605] Ma Y, Okamoto M, Thomas MG et al. Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. *Hepatology* 2002; 35: 658–664
- [606] Ebbeson RL, Schreiber RA. Diagnosing autoimmune hepatitis in children: is the International Autoimmune Hepatitis Group scoring system useful? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 935–940
- [607] Mileti E, Rosenthal P, Peters MG. Validation and modification of simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in children. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2012; 10: 417–421 e1-2
- [608] Ramakrishna J, Johnson AR, Banner BF. Long-term minocycline use for acne in healthy adolescents can cause severe autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 787–790
- [609] Della Corte C, Sartorelli MR, Sindoni CD et al. Autoimmune hepatitis in children: an overview of the disease focusing on current therapies. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2012; 24: 739–746
- [610] Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 158–164
- [611] Samaroo B, Samyn M, Buchanan C et al. Longterm daily oral treatment with prednisolone in children with autoimmune liver disease does not affect final adult height. *Hepatology* 2006; 44: 438A
- [612] Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y et al. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr* 2013; 163: 1347–1353
- [613] Nguyen TM, Daubard M, Le Gall C et al. Monitoring of azathioprine metabolites in pediatric patients with autoimmune hepatitis. *Ther Drug Monit* 2010; 32: 433–437
- [614] Aw MM, Dhawan A, Samyn M et al. Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up. *J Hepatol* 2009; 51: 156–160
- [615] Quarterolo M, Ciocca M, Velasco CC et al. Follow-up of children with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 635–639
- [616] D'Agostino D, Costaguta A, Alvarez F. Successful treatment of refractory autoimmune hepatitis with rituximab. *Pediatrics* 2013; 132: e526–e530
- [617] Kerker N, Miloh T. Sclerosing cholangitis: pediatric perspective. *Current gastroenterology reports* 2010; 12: 195–202
- [618] Girard M, Franchi-Abella S, Lacaille F et al. Specificities of sclerosing cholangitis in childhood. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 530–535
- [619] Debray D, Pariente D, Urvoas E et al. Sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr* 1994; 124: 49–56



- [620] Wilschanski M, Chait P, Wade JA et al. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology* 1995; 22: 1415–1422
- [621] Batres LA, Russo P, Mathews M et al. Primary sclerosing cholangitis in children: a histologic follow-up study. *Pediatr Dev Pathol* 2005; 8: 568–576
- [622] Miloh T, Arnon R, Shneider B et al. A retrospective single-center review of primary sclerosing cholangitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 239–245
- [623] Mieli-Vergani G, Vergani D. Sclerosing cholangitis in the paediatric patient. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 681–690
- [624] Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M et al. Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2003; 38: 210–217
- [625] Feldmeyer L, Huber M, Fellmann F et al. Confirmation of the origin of NISCH syndrome. *Hum Mutat* 2006; 27: 408–410
- [626] Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune paediatric liver disease 1. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3360–3367
- [627] Al-Saud BK, Al-Sum Z, Alassiri H et al. Clinical, immunological, and molecular characterization of hyper-IgM syndrome due to CD40 deficiency in eleven patients. *Journal of clinical immunology* 2013; 33: 1325–1335
- [628] Mahdavinia M, Mirsaedi M, Bishehsari F et al. Primary sclerosing cholangitis in common variable immune deficiency. *Allergol Int* 2015; 64: 187–189
- [629] Timmer A, Behrens R, Buderus S et al. Childhood onset inflammatory bowel disease: predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. *J Pediatr* 2011; 158: 467–473 e2
- [630] Roberts EA. Primary sclerosing cholangitis in children. *Journal of gastroenterology and hepatology* 1999; 14: 588–593
- [631] Ibrahim SH, Zhang L, Freese DK. A 3-year-old with immunoglobulin G4-associated cholangitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 109–111
- [632] Liu JZ, Hov JR, Folseraas T et al. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis. *Nat Genet* 2013; 45: 670–675
- [633] Liaskou E, Hirschfield GM. Genetic Distinctions in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis: Immunoglobulin G4 Elevations and HLA Risk. *Gastroenterology* 2015; 148: 886–889
- [634] Gulati R, Radhakrishnan KR, Hupertz V et al. Health-related quality of life in children with autoimmune liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 444–450
- [635] Koh KJ, Lin LH, Huang SH et al. CARE–pediatric colon adenocarcinoma: a case report and literature review comparing differences in clinical features between children and adult patients. *Medicine* 2015; 94: e503
- [636] Singer G, Hoellwarth ME. Colorectal carcinomas in children: an institutional experience. *Pediatr Surg Int* 2012; 28: 591–595
- [637] Amedee-Manesme O, Bernard O, Brunelle F et al. Sclerosing cholangitis with neonatal onset. *J Pediatr* 1987; 111: 225–229
- [638] Sisto A, Feldman P, Garel L et al. Primary sclerosing cholangitis in children: study of five cases and review of the literature. *Pediatrics* 1987; 80: 918–923
- [639] Maggiore G, Veber F, Bernard O et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1993; 17: 376–381
- [640] Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF et al. Clinically recurrent primary sclerosing cholangitis following liver transplantation: a time course. *Liver Transpl* 2008; 14: 181–185
- [641] Koukoulis G, Mieli-Vergani G, Portmann B. Infantile liver giant cells: immunohistological study of their proliferative state and possible mechanisms of formation. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 353–359
- [642] Rovelli A, Corti P, Beretta C et al. Alemtuzumab for giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 596–599
- [643] Gorelik M, Debski R, Frangoul H. Autoimmune hemolytic anemia with giant cell hepatitis: case report and review of the literature. *Journal of pediatric hematology/oncology* 2004; 26: 837–839
- [644] Kuntzen T, Friedrichs N, Fischer HP et al. Postinfantile giant cell hepatitis with autoimmune features following a human herpesvirus 6-induced adverse drug reaction. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2005; 17: 1131–1134
- [645] Bihari C, Rastogi A, Sarin SK. Postinfantile giant cell hepatitis: an etiological and prognostic perspective. *Hepatitis research and treatment* 2013; 2013: 601290
- [646] Bernard O, Hadchouel M, Scotto J et al. Severe giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in early childhood. *J Pediatr* 1981; 99: 704–711
- [647] Raj S, Stephen T, Debski RF. Giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia: a case report and review of pediatric literature. *Clinical pediatrics* 2011; 50: 357–359
- [648] Whittington PF, Vos MB, Bass LM et al. Humoral immune mechanism of liver injury in giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 74–80
- [649] Maggiore G, Sciveres M, Fabre M et al. Giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in early childhood: long-term outcome in 16 children. *J Pediatr* 2011; 159: 127–132 e1
- [650] Tajiri K, Shimizu Y, Tokimitsu Y et al. An elderly man with syncytial giant cell hepatitis successfully treated by immunosuppressants. *Internal medicine* 2012; 51: 2141–2144
- [651] Thaler H. Post-infantile giant cell hepatitis. *Liver* 1982; 2: 393–403
- [652] Lau JY, Koukoulis G, Mieli-Vergani G et al. Syncytial giant-cell hepatitis – a specific disease entity? *J Hepatol* 1992; 15: 216–219
- [653] Devaney K, Goodman ZD, Ishak KG. Postinfantile giant-cell transformation in hepatitis. *Hepatology* 1992; 16: 327–333
- [654] Shores D, Kobak G, Pegram LD et al. Giant cell hepatitis and immune thrombocytopenic purpura: reversal of liver failure with rituximab therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: e128–e130
- [655] Melendez HV, Rela M, Baker AJ et al. Liver transplant for giant cell hepatitis with autoimmune haemolytic anaemia. *Arch Dis Child* 1997; 77: 249–251
- [656] Brichard B, Sokal E, Gosseye S et al. Coombs-positive giant cell hepatitis of infancy: effect of steroids and azathioprine therapy. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 314–317
- [657] Paganelli M, Patey N, Bass LM et al. Anti-CD20 treatment of giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia. *Pediatrics* 2014; 134: e1206–e1210
- [658] Bakula A, Socha P, Klauudel-Dreszler M et al. Giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in children: proposal for therapeutic approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 669–673
- [659] Lega S, Maschio M, Taddio A et al. Giant cell hepatitis with Coombs-positive haemolytic anaemia: steroid sparing with high-dose intravenous immunoglobulin and cyclosporine. *Acta paediatrica* 2013; 102: e137–e139
- [660] Bouguila J, Mabrouk S, Tilouche S et al. Giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in a nine month old infant. *World journal of hepatology* 2013; 5: 226–229
- [661] Miloh T, Manwani D, Morotti R et al. Giant cell hepatitis and autoimmune hemolytic anemia successfully treated with rituximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 634–636



- [662] Eroglu Y, Duzovali O, Kavukcu S et al. Combination of steroid with azathioprine in treatment of giant cell autoimmune hepatitis. *The Turkish journal of pediatrics* 1997; 39: 565–571
- [663] Weinstein T, Valderrama E, Pettei M et al. Early steroid therapy for the treatment of giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 313–316
- [664] Vajro P, Migliaro F, Ruggeri C et al. Life saving cyclophosphamide treatment in a girl with giant cell hepatitis and autoimmune haemolytic anaemia: case report and up-to-date on therapeutical options. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2006; 38: 846–850
- [665] Pappo O, Yunis E, Jordan JA et al. Recurrent and de novo giant cell hepatitis after orthotopic liver transplantation. *The American journal of surgical pathology* 1994; 18: 804–813
- [666] Durand F, Degott C, Sauvanet A et al. Subfulminant syncytial giant cell hepatitis: recurrence after liver transplantation treated with ribavirin. *J Hepatol* 1997; 26: 722–726
- [667] Lerut JP, Claeys N, Ciccarelli O et al. Recurrent postinfantile syncytial giant cell hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 1998; 11: 320–322
- [668] Cholongitas E, Shusang V, Papatheodoridis GV et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14: 138–143
- [669] Alabraba E, Nightingale P, Gunson B et al. A re-evaluation of the risk factors for the recurrence of primary sclerosing cholangitis in liver allografts. *Liver Transpl* 2009; 15: 330–340
- [670] Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol* 2014; 60: 210–223
- [671] Bergquist A, Lindberg G, Saarinen S et al. Increased prevalence of primary sclerosing cholangitis among first-degree relatives. *J Hepatol* 2005; 42: 252–256
- [672] Graziadei IW. Live donor liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: is disease recurrence increased? *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 301–305
- [673] Mottershead M, Neuberger J. Transplantation in autoimmune liver diseases. *World journal of gastroenterology* 2008; 14: 3388–3395
- [674] Tamura S, Sugawara Y, Kaneko J et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after living donor liver transplantation. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2007; 27: 86–94
- [675] Egawa H, Ueda Y, Ichida T et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after living donor liver transplantation in Japanese registry. *Am J Transplant* 2011; 11: 518–527
- [676] Gruttadauria S, Marsh JW, Vizzini GB et al. Analysis of surgical and perioperative complications in seventy-five right hepatectomies for living donor liver transplantation. *World journal of gastroenterology* 2008; 14: 3159–3164
- [677] Abecassis MM, Fisher RA, Olthoff KM et al. Complications of living donor hepatic lobectomy—a comprehensive report. *Am J Transplant* 2012; 12: 1208–1217
- [678] Ladner DP, Dew MA, Forney S et al. Long-term quality of life after liver donation in the adult to adult living donor liver transplantation cohort study (A2ALL). *J Hepatol* 2015; 62: 346–353
- [679] Hasegawa Y, Kawachi S, Shimazu M et al. Discontinuation of living donor liver transplantation for PSC due to histological abnormalities in intraoperative donor liver biopsy. *Am J Transplant* 2007; 7: 2204–2207
- [680] Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM et al. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 307–313
- [681] Potts JR, Verma S. Optimizing management in autoimmune hepatitis with liver failure at initial presentation. *World journal of gastroenterology* 2011; 17: 2070–2075
- [682] Verma S, Maheshwari A, Thuluvath P. Liver failure as initial presentation of autoimmune hepatitis: clinical characteristics, predictors of response to steroid therapy, and outcomes. *Hepatology* 2009; 49: 1396–1397
- [683] Ichai P, Duclos-Vallee JC, Guettier C et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007; 13: 996–1003
- [684] Transplantationsgesetz. Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz – TPG). <https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/BJNR263100997.html>
- [685] Bundesärztekammer R. Transplantationsmedizin; Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung. <http://www.bundesärztekammer.de/richtlinien/richtlinien/transplantationsmedizin/richtlinien-fuer-die-wartelistenfuhrung-und-die-organvermittlung/>
- [686] Schramm C, Bubenheim M, Adam R et al. Primary liver transplantation for autoimmune hepatitis: a comparative analysis of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2010; 16: 461–469
- [687] Gelson W, Hoare M, Dawwas MF et al. The pattern of late mortality in liver transplant recipients in the United Kingdom. *Transplantation* 2011; 91: 1240–1244
- [688] Futagawa Y, Terasaki PI. An analysis of the OPTN/UNOS Liver Transplant Registry. *Clin Transpl* 2004: 315–329
- [689] Futagawa Y, Terasaki PI, Waki K et al. No improvement in long-term liver transplant graft survival in the last decade: an analysis of the UNOS data. *Am J Transplant* 2006; 6: 1398–1406
- [690] Kashyap R, Safadjou S, Chen R et al. Living donor and deceased donor liver transplantation for autoimmune and cholestatic liver diseases—an analysis of the UNOS database. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1362–1369
- [691] Escorsell A, Mas A, de la Mata M et al. Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transpl* 2007; 13: 1389–1395
- [692] Brandsaeter B, Hockerstedt K, Friman S et al. Fulminant hepatic failure: outcome after listing for highly urgent liver transplantation—12 years experience in the nordic countries. *Liver Transpl* 2002; 8: 1055–1062
- [693] Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL et al. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 2008; 47: 1401–1415
- [694] Ahmed M, Mutimer D, Hathaway M et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a 12-year experience. *Transplantation proceedings* 1997; 29: 496
- [695] Vogel A, Heinrich E, Bahr MJ et al. Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Clin Transplant* 2004; 18: 62–69
- [696] Strassburg CP, Manns MP. Therapy of autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 673–687
- [697] Rowe IA, Webb K, Gunson BK et al. The impact of disease recurrence on graft survival following liver transplantation: a single centre experience. *Transpl Int* 2008; 21: 459–465
- [698] Beckebaum S, Iacob S, Klein CG et al. Assessment of allograft fibrosis by transient elastography and noninvasive biomarker scoring systems in liver transplant patients. *Transplantation* 2010; 89: 983–993
- [699] Wildner D, Strobel D, Konturek PC et al. Impact of acoustic radiation force impulse imaging in clinical practice of patients after orthotopic liver transplantation. *Med Sci Monit* 2014; 20: 2027–2035
- [700] Osteologie DV. Leitlinien Osteoporose. 2014 [http://www.dv-osteologie.org/dvo\\_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014](http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014)

- [701] Lucey MR, Terrault N, Ojo L et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013; 19: 3–26
- [702] Molmenti EP, Netto GJ, Murray NG et al. Incidence and recurrence of autoimmune/alloimmune hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2002; 8: 519–526
- [703] Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis and the success of aggressive corticosteroid withdrawal. *Liver Transpl* 2008; 14: 1281–1286
- [704] Gonzalez-Koch A, Czaja AJ, Carpenter HA et al. Recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7: 302–310
- [705] Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2006; 12: 1813–1824
- [706] Beckebaum S, Cicinnati VR, Broelsch CE et al. Recurrent disease after liver transplantation. A therapeutic dilemma or treatable? *Med Klin (Munich)* 2006; 101: 939–950
- [707] Banff Working G, Demetris AJ, Adeyi O et al. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. *Hepatology* 2006; 44: 489–501
- [708] Czaja AJ. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Digestive diseases and sciences* 2012; 57: 2248–2266
- [709] Wright HL, Bou-Abboud CF, Hassanein T et al. Disease recurrence and rejection following liver transplantation for autoimmune chronic active liver disease. *Transplantation* 1992; 53: 136–139
- [710] Sempoux C, Horsmans Y, Lerut J et al. Acute lobular hepatitis as the first manifestation of recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver* 1997; 17: 311–315
- [711] Czaja AJ. The immunoreactive propensity of autoimmune hepatitis: is it corticosteroid-dependent after liver transplantation? Liver transplantation and surgery: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society 1999; 5: 460–463
- [712] Montano-Loza AJ, Mason AL, Ma M et al. Risk factors for recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15: 1254–1261
- [713] Gotz G, Neuhaus R, Bechstein WO et al. Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation proceedings* 1999; 31: 430–431
- [714] Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmunity after liver transplantation. *Hepatology* 2002; 36: 271–276
- [715] Tripathi D, Neuberger J. Autoimmune hepatitis and liver transplantation: indications, results, and management of recurrent disease. *Seminars in liver disease* 2009; 29: 286–296
- [716] Jothimani D, Cramp ME, Cross TJ. Role of mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis-an observational study. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4: 221–225
- [717] Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2015; 19: 57–79
- [718] Duclos-Vallee JC, Sebag M. Recurrence of autoimmune disease, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, and autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15 (Suppl. 2): S25–S34
- [719] Trotter JF. Is disease recurrence still relevant to graft survival? *Liver Transpl* 2013; 19 (Suppl. 2): S49–S55
- [720] Lohse AW, Weiler-Norman C, Burdelski M. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Hepatol Res* 2007; 37 (Suppl. 3): S462
- [721] Montano-Loza AJ, Vargas-Vorackova F, Ma M et al. Incidence and risk factors associated with de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2012; 32: 1426–1433
- [722] Neil DA, Hubscher SG. Current views on rejection pathology in liver transplantation. *Transpl Int* 2010; 23: 971–983
- [723] Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Egawa H et al. Outcome and risk factors of de novo autoimmune hepatitis in living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 128–135
- [724] Heneghan MA, Portmann BC, Norris SM et al. Graft dysfunction mimicking autoimmune hepatitis following liver transplantation in adults. *Hepatology* 2001; 34: 464–470
- [725] Venick RS, McDiarmid SV, Farmer DG et al. Rejection and steroid dependence: unique risk factors in the development of pediatric post-transplant de novo autoimmune hepatitis. *Am J Transplant* 2007; 7: 955–963
- [726] Richter A, Grabhorn E, Helmke K et al. Clinical relevance of autoantibodies after pediatric liver transplantation. *Clin Transplant* 2007; 21: 427–432
- [727] Duclos-Vallee JC, Johanet C, Bach JF et al. Autoantibodies associated with acute rejection after liver transplantation for type-2 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000; 33: 163–166
- [728] O'Grady J. The immunoreactive patient: Rejection and autoimmune disease. *Liver Transpl* 2011; 17 (Suppl. 3): S29–S33
- [729] Hernandez HM, Kovarik P, Whittington PF et al. Autoimmune hepatitis as a late complication of liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 131–136
- [730] Cauch-Dudek K, Abbey S, Stewart DE et al. Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1998; 43: 705–710
- [731] Carbone M, Bufton S, Monaco A et al. The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: a prospective study. *J Hepatol* 2013; 59: 490–494
- [732] European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237–267
- [733] Adam R, Karam V, Delvart V et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012; 57: 675–688
- [734] Adam R, McMaster P, O'Grady JG et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003; 9: 1231–1243
- [735] Singal AK, Guturu P, Hmoud B et al. Evolving frequency and outcomes of liver transplantation based on etiology of liver disease. *Transplantation* 2013; 95: 755–760
- [736] Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant* 2010; 10: 1420–1427
- [737] Barber K, Blackwell J, Collett D et al. Life expectancy of adult liver allograft recipients in the UK. *Gut* 2007; 56: 279–282
- [738] Grat M, Lewandowski Z, Patkowski W et al. Relevance of male-to-female sex mismatch in liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Ann Transplant* 2015; 20: 116–123
- [739] Montano-Loza AJ, Wasilenko S, Bintner J et al. Cyclosporine A protects against primary biliary cirrhosis recurrence after liver transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10: 852–858
- [740] Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P et al. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology* 2001; 33: 22–27
- [741] Silveira MG, Talwalkar JA, Lindor KD et al. Recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10: 720–726

- [742] Shiba H, Wakiyama S, Futagawa Y et al. Switching from tacrolimus to cyclosporine A to prevent primary biliary cirrhosis recurrence after living-donor liver transplantation. *Int Surg* 2013; 98: 156–159
- [743] Hashimoto E, Shimada M, Noguchi S et al. Disease recurrence after living liver transplantation for primary biliary cirrhosis: a clinical and histological follow-up study. *Liver Transpl* 2001; 7: 588–595
- [744] Khettry U, Anand N, Faul PN et al. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: a long-term pathologic study. *Liver Transpl* 2003; 9: 87–96
- [745] Manousou P, Arvaniti V, Tsochatzis E et al. Primary biliary cirrhosis after liver transplantation: influence of immunosuppression and human leukocyte antigen locus disparity. *Liver Transpl* 2010; 16: 64–73
- [746] Jacob DA, Neumann UP, Bahra M et al. Long-term follow-up after recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation in 100 patients. *Clin Transplant* 2006; 20: 211–220
- [747] Sanchez EQ, Levy MF, Goldstein RM et al. The changing clinical presentation of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Transplantation* 2003; 76: 1583–1588
- [748] Campsen J, Zimmerman M, Trotter J et al. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: results of aggressive corticosteroid withdrawal. *Transplantation proceedings* 2009; 41: 1707–1712
- [749] Neuberger J, Gunson B, Hubscher S et al. Immunosuppression affects the rate of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 488–491
- [750] Raczynska J, Habior A, Paczek L et al. Primary biliary cirrhosis in the era of liver transplantation. *Ann Transplant* 2014; 19: 488–493
- [751] Charatcharoenwitthaya P, Pimentel S, Talwalkar JA et al. Long-term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 1236–1245
- [752] Bosch A, Dumortier J, Boulch DM et al. Long-term administration of ursodeoxycholic acid prevents recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *J Hepatol* 2015; 62: S783
- [753] MacQuillan GC, Neuberger J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 941–956, ix
- [754] Carbone M, Neuberger J. Liver transplantation in PBC and PSC: indications and disease recurrence. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 446–454
- [755] Akamatsu N, Sugawara Y. Primary biliary cirrhosis and liver transplantation. *Intractable Rare Dis Res* 2012; 1: 66–80
- [756] Purohit T, Cappell MS. Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World journal of hepatology* 2015; 7: 926–941
- [757] Registry ELT. Overall Indication and Results. <http://eltreu/overall-indication-and-results.html>
- [758] Organtransplantationsgesetz, Österreich BfGuF. Organtransplantationsgesetz. [http://www.bmgfgvat/cms/home/attachments/3/4/4/CH1517/CMS1359975939403/optpg\\_bgbla\\_2012\\_i\\_108.pdf](http://www.bmgfgvat/cms/home/attachments/3/4/4/CH1517/CMS1359975939403/optpg_bgbla_2012_i_108.pdf)
- [759] Transplantationsgesetz, Regierung BdS. Bundesgesetz über die Transplantation von Organen, Geweben und Zellen (Transplantationsgesetz). <https://www.wadmin.ch/opc/de/classified-compilation/20010918/201401010000/81021.pdf>
- [760] Bundesärztekammer. Statut der Ständigen Kommission Organtransplantation der Bundesärztekammer. 2014 [http://www.bundesaerzte-kammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/Staendige\\_Kommission\\_Organtransplantation\\_Statut\\_2014.pdf](http://www.bundesaerzte-kammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Staendige_Kommission_Organtransplantation_Statut_2014.pdf)
- [761] Tischendorf JJ, Meier PN, Strassburg CP et al. Characterization and clinical course of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 1227–1234
- [762] De Vreede I, Steers JL, Burch PA et al. Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2000; 6: 309–316
- [763] Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG et al. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Seminars in liver disease* 2004; 24: 201–217
- [764] O'Grady JG. Treatment options for other hepatic malignancies. *Liver Transpl* 2000; 6: S23–S29
- [765] Gores GJ, Nagorney DM, Rosen CB. Cholangiocarcinoma: is transplantation an option? For whom? *J Hepatol* 2007; 47: 455–459
- [766] Ghouri YA, Mian I, Blechacz B. Cancer review: Cholangiocarcinoma. *J Carcinog* 2015; 14: 1
- [767] Petrowsky H, Hong JC. Current surgical management of hilar and intrahepatic cholangiocarcinoma: the role of resection and orthotopic liver transplantation. *Transplantation proceedings* 2009; 41: 4023–4035
- [768] Hoffmann RT, Paprottka PM, Schon A et al. Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 105–116
- [769] Razumilava N, Gores GJ. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2013; 11: 13–21 e1; quiz e3–4
- [770] Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Annals of surgery* 2005; 242: 451–458; discussion 8–61
- [771] Sapisochin G, de Lope CR, Gastaca M et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma or mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma in patients undergoing liver transplantation: a Spanish matched cohort multicenter study. *Annals of surgery* 2014; 259: 944–952
- [772] DeOliveira ML. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: current best practice. *Current opinion in organ transplantation* 2014; 19: 245–252
- [773] Vogel A, Wege H, Caca K et al. The diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 748–754
- [774] Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013; 145: 1215–1229
- [775] Schmeding M, Neumann UP. Liver Transplant for Cholangiocarcinoma: A Comeback? *Exp Clin Transplant* 2015; 13: 301–308
- [776] Esfeh JM, Eghtesad B, Hodgkinson P et al. Duct-to-duct biliary reconstruction in patients with primary sclerosing cholangitis undergoing liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2011; 13: 651–655
- [777] Pandanaboyana S, Bell R, Bartlett AJ et al. Meta-analysis of Duct-to-duct versus Roux-en-Y biliary reconstruction following liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transpl Int* 2015; 28: 485–491
- [778] Goss JA, Shackleton CR, Farmer DG et al. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. A 12-year single center experience. *Annals of surgery* 1997; 225: 472–481; discussion 81–83
- [779] Sutton ME, Bense RD, Lisman T et al. Duct-to-duct reconstruction in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis is associated with fewer biliary complications in comparison with hepaticojejunostomy. *Liver Transpl* 2014; 20: 457–463
- [780] Wells MM, Croome KP, Boyce E et al. Roux-en-Y choledochojejunostomy versus duct-to-duct biliary anastomosis in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a meta-analysis. *Transplantation proceedings* 2013; 45: 2263–2271
- [781] Papatheodoridis GV, Hamilton M, Mistry PK et al. Ulcerative colitis has an aggressive course after orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1998; 43: 639–644
- [782] Kotlyar DS, Campbell MS, Reddy KR. Recurrence of diseases following orthotopic liver transplantation. *The American journal of gastroenterology* 2006; 101: 1370–1378

- [783] Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999; 30: 1121–1127
- [784] Narumi S, Roberts JP, Emond JC et al. Liver transplantation for sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1995; 22: 451–457
- [785] Fosby B, Karlsen TH, Melum E. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *World journal of gastroenterology* 2012; 18: 1–15
- [786] Graziadei IW. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 575–581
- [787] Hildebrand T, Pannicke N, Dechene A et al. Biliary strictures and recurrence after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: A retrospective multicenter analysis. *Liver Transpl* 2016; 22: 42–52
- [788] Ravikumar R, Tsochatzis E, Jose S et al. Risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *J Hepatol* 2015; 63: 1139–1146
- [789] Li KK, Neuberger J. Recurrent nonviral liver disease following liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 257–628
- [790] Hoffmann JC, Preiss JC, Autschbach F et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2008; 46: 1094–1146
- [791] Joshi D, Bjarnason I, Belgaumkar A et al. The impact of inflammatory bowel disease post-liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2013; 33: 53–61
- [792] Jorgensen KK, Lindstrom L, Cvanarova M et al. Colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis undergoing liver transplantation: a Nordic multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1021–1029
- [793] Sandhu A, Alameel T, Dale CH et al. The safety and efficacy of antitumour necrosis factor-alpha therapy for inflammatory bowel disease in patients post liver transplantation: a case series. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 159–165
- [794] Mohabbat AB, Sandborn WJ, Loftus EV Jr et al. Anti-tumour necrosis factor treatment of inflammatory bowel disease in liver transplant recipients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 569–574
- [795] Hanouneh IA, Macaron C, Lopez R et al. Risk of colonic neoplasia after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 269–274
- [796] Singh S, Edakkanambeth Varayil J, Loftus EV Jr et al. Incidence of colorectal cancer after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2013; 19: 1361–1369
- [797] Dehghani SM, Haghighat M, Imanieh MH et al. Autoimmune hepatitis in children: experiences in a tertiary center. *Iran J Pediatr* 2013; 23: 302–308
- [798] Chai PF, Lee WS, Brown RM et al. Childhood autoimmune liver disease: indications and outcome of liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 295–302
- [799] Miloh T, Anand R, Yin W et al. Pediatric liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Liver Transpl* 2011; 17: 925–933
- [800] Venkat VL, Ranganathan S, Mazariegos GV et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2014; 20: 679–686
- [801] Yazigi NA. Long term outcomes after pediatric liver transplantation. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2013; 16: 207–218
- [802] Floreani A, Liberal R, Vergani D et al. Autoimmune hepatitis: Contrasts and comparisons in children and adults – a comprehensive review. *J Autoimmun* 2013; 46: 7–16
- [803] Czaja AJ. Autoimmune hepatitis after liver transplantation and other lessons of self-intolerance. *Liver Transpl* 2002; 8: 505–513
- [804] Harrison RF, Davies MH, Neuberger JM et al. Fibrous and obliterative cholangitis in liver allografts: evidence of recurrent primary sclerosing cholangitis? *Hepatology* 1994; 20: 356–361
- [805] Heffron TG, Smallwood GA, Oakley B et al. Adult and pediatric liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Transplantation proceedings* 2003; 35: 1435–1436
- [806] Andries S, Casamayou L, Sempoux C et al. Posttransplant immune hepatitis in pediatric liver transplant recipients: incidence and maintenance therapy with azathioprine. *Transplantation* 2001; 72: 267–272
- [807] Hadzic N, Quaglia A, Cotoi C et al. Immunohistochemical phenotyping of the inflammatory infiltrate in de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation in children. *Pediatric transplantation* 2012; 16: 501–510
- [808] Pongpaibul A, Venick RS, McDiarmid SV et al. Histopathology of de novo autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2012; 18: 811–818
- [809] Demetris AJ, Sebah M. Plasma cell hepatitis in liver allografts: Variant of rejection or autoimmune hepatitis? *Liver Transpl* 2008; 14: 750–755
- [810] Borso D, Lobermann M, Fritzsche C et al. Vaccinations in patients with immunodeficiency or immunosuppressive therapy. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2013; 138: 145–150
- [811] RKI. Epidemiologisches Bulletin 24.08.2015/Nr. 34. Robert Koch-Institut. 2015: 327–362
- [812] Sester M, Gartner BC, Girndt M et al. Vaccination of the solid organ transplant recipient. *Transplantation reviews* 2008; 22: 274–284
- [813] RKI. Epidemiologisches Bulletin 30.09.2005/Nr. 39. Robert Koch-Institut. 2005: 353–365
- [814] Arguedas MR, McGuire BM, Fallon MB. Implementation of vaccination in patients with cirrhosis. *Digestive diseases and sciences* 2002; 47: 384–387
- [815] Keeffe EB, Iwarson S, McMahon BJ et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998; 27: 881–886
- [816] Keeffe EB, Krause DS. Hepatitis B vaccination of patients with chronic liver disease. *Liver transplantation and surgery: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 1998; 4: 437–439
- [817] Reiss G, Keeffe EB. Review article: hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 715–727
- [818] Worns MA, Teufel A, Kanzler S et al. Incidence of HAV and HBV infections and vaccination rates in patients with autoimmune liver diseases. *The American journal of gastroenterology* 2008; 103: 138–146
- [819] Dumot JA, Barnes DS, Younossi Z et al. Immunogenicity of hepatitis A vaccine in decompensated liver disease. *The American journal of gastroenterology* 1999; 94: 1601–1604
- [820] Chalasani N, Smallwood G, Halcomb J et al. Is vaccination against hepatitis B infection indicated in patients waiting for or after orthotopic liver transplantation? *Liver transplantation and surgery: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 1998; 4: 128–132
- [821] Villeneuve E, Vincelette J, Villeneuve JP. Ineffectiveness of hepatitis B vaccination in cirrhotic patients waiting for liver transplantation. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2000; 14: 59b–62b
- [822] Wiedmann M, Liebert UG, Oesen U et al. Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 31: 230–234
- [823] McCashland TM, Preheim LC, Gentry MJ. Pneumococcal vaccine response in cirrhosis and liver transplantation. *The journal of infectious diseases* 2000; 181: 757–760



- [824] Pirovino M, Lydick E, Grob PJ et al. Pneumococcal vaccination: the response of patients with alcoholic liver cirrhosis. *Hepatology* 1984; 4: 946–949
- [825] Gaeta GB, Pariani E, Amendola A et al. Influenza vaccination in patients with cirrhosis and in liver transplant recipients. *Vaccine* 2009; 27: 3373–3375
- [826] Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted influenza vaccine in patients with decompensated cirrhosis. *Vaccine* 2002; 20 (Suppl. 5): B33–B35
- [827] Soriano A, Neshet G, Shoenfeld Y. Predicting post-vaccination autoimmunity: who might be at risk? *Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society* 2015; 92: 18–22
- [828] Della Corte C, Carlucci A, Francalanci P et al. Autoimmune hepatitis type 2 following anti-papillomavirus vaccination in a 11-year-old girl. *Vaccine* 2011; 29: 4654–4656
- [829] Veerappan GR, Mulhall BP, Holtzmuller KC. Vaccination-induced autoimmune hepatitis. *Digestive diseases and sciences* 2005; 50: 212–213
- [830] Csepregi A, Treiber G, Rocken C et al. Acute exacerbation of autoimmune hepatitis induced by Twinrix. *World journal of gastroenterology* 2005; 11: 4114–4116
- [831] Ghazale A, Chari ST, Zhang L et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706–715
- [832] de Buy Wenniger LJ, Culver EL, Beuers U. Exposure to occupational antigens might predispose to IgG4-related disease. *Hepatology* 2014; 60: 1453–1454
- [833] Alderlieste YA, van den Elzen BD, Rauws EA et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: one variant of immunoglobulin G4-related systemic disease. *Digestion* 2009; 79: 220–228
- [834] Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *Journal of gastroenterology* 2003; 38: 982–984
- [835] Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *The American journal of gastroenterology* 2007; 102: 1646–1653
- [836] Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM et al. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 940–948
- [837] Doorenspleet ME, Hubers LM, Culver EL et al. Immunoglobulin G4(+) B-cell receptor clones distinguish immunoglobulin G4-related disease from primary sclerosing cholangitis and biliary/pancreatic malignancies. *Hepatology* 2016; 64: 501–507. doi:10.1002/hep.28568 Epub 2016 Jun 8
- [838] Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. *Current opinion in rheumatology* 2011; 23: 108–113
- [839] Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K et al. Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *World journal of gastroenterology* 2013; 19: 7661–7670
- [840] Sugumar A, Levy MJ, Kamisawa T et al. Endoscopic retrograde pancreatography criteria to diagnose autoimmune pancreatitis: an international multicentre study. *Gut* 2011; 60: 666–670
- [841] Cheuk W, Yuen HK, Chu SY et al. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. *The American journal of surgical pathology* 2008; 32: 671–681
- [842] Okazaki K, Uchida K, Koyabu M et al. IgG4 cholangiopathy – current concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Hepatol* 2014; 61: 690–695
- [843] Kawakami H, Zen Y, Kuwatani M et al. IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune pancreatitis: histological assessment of biopsies from Vater's ampulla and the bile duct. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2010; 25: 1648–1655
- [844] Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH et al. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2009; 7: 1089–1096
- [845] Joshi D, Webster GJ. Biliary and hepatic involvement in IgG4-related disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1251–1261
- [846] Hubers LM, Maillette de Buy Wenniger LJ, Doorenspleet ME et al. IgG4-Associated Cholangitis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 48: 198–206
- [847] Nakazawa T, Ohara H, Sano H et al. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointestinal endoscopy* 2004; 60: 937–944
- [848] Huggett MT, Culver EL, Kumar M et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. *The American journal of gastroenterology* 2014; 109: 1675–1683
- [849] Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *Journal of gastroenterology* 2014; 49: 961–970
- [850] Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1688–1699
- [851] Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2015; 74: 1171–1177
- [852] Hart PA, Topazian MD, Witzig TE et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* 2013; 62: 1607–1615
- [853] Miura H, Miyachi Y. IgG4-related retroperitoneal fibrosis and sclerosing cholangitis independent of autoimmune pancreatitis. A recurrent case after a 5-year history of spontaneous remission. *JOP: Journal of the pancreas* 2009; 10: 432–437
- [854] Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *The New England journal of medicine* 2012; 366: 539–551
- [855] Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Current opinion in rheumatology* 2011; 23: 67–71
- [856] Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58: 1504–1507
- [857] Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T et al. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38: 849–866
- [858] Maruyama M, Watanabe T, Kanai K et al. Autoimmune pancreatitis can develop into chronic pancreatitis. *Orphanet journal of rare diseases* 2014; 9: 77
- [859] Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut* 2013; 62: 1771–1776
- [860] Yamamoto M, Nojima M, Takahashi H et al. Identification of relapse predictors in IgG4-related disease using multivariate analysis of clinical data at the first visit and initial treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 45–49
- [861] Kamisawa T, Zen Y, Pillai S et al. IgG4-related disease. *Lancet* 2015; 385: 1460–1471
- [862] Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine* 2012; 91: 57–66
- [863] Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. *The American journal of gastroenterology* 2013; 108: 610–617