

## **S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)**

Februar 2025 – AWMF-Registernummer: 021 - 027

### **Autoren**

Marcial Sebode<sup>\*1,2</sup>, Heike Bantel<sup>3,2</sup>, Ulrich Baumann<sup>4,2</sup>, Philip Bufler<sup>5,2</sup>, Leona Dold<sup>6,2</sup>, Simon Hoheneiter<sup>7,2</sup>, Verena Keitel-Anselmino<sup>8</sup>, Reinhild Klein<sup>9,2</sup>, Andreas E. Kremer<sup>10,2</sup>, Petra Lynen Jansen<sup>11</sup>, Peter Schirmacher<sup>12,2</sup>, Christoph Schramm<sup>1,2,13</sup>, Martina Sterneck<sup>1,2</sup>, Christian P. Strassburg<sup>6,2</sup>, Christina Weiler-Normann<sup>14,2</sup>, Ansgar W. Lohse<sup>\*1,2</sup>

\*Beide Autoren haben in gleicher Weise zur Erstellung des Manuskripts beigetragen

### **Collaborators**

Christoph Berg, Michael Berger, Ulrich Beuers, Andrea Briem-Richter, Tony Bruns, Gustav Buescher, Frank Dannel, Bastian Engel, Mireen Friedrich-Rust, Felix Goeser, Johannes Hartl, Niklas Heucke, André Hörning, Ludwig Horst, Christian Hudert, Susanne In der Smitten, Normann Junge, Marcin Krawczyk, Berit Kunze-Hullmann, Elke Lainka, Frank Lammert, Henrike Lenzen, Werner Johannes Mayet, Michael Melter, Josef Menzel, Uta Merle, Christine Mundlos, Moritz Peiseler, Kristina Ringe, Burkhard Rodeck, C. Sarrazin, Christiane Sokollik, Beate K. Straub, E. Sturm, Frank Tacke, Richard Taubert, Ingo van Thiel, Tobias Weismüller

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21005 (LeiSe LebEr) gefördert.

### **Korrespondenzanschrift**

Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse  
I. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martinistraße 52  
20251 Hamburg, Deutschland  
E-Mail: alohse@uke.de

## Institute

1. I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland
2. Europäisches Referenznetzwerk für seltene Lebererkrankungen (ERN RARE-LIVER)
3. Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland
4. Abteilung Kinderheilkunde II Pädiatr. Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland
5. Klinik für Pädiatrie m. S. Gastroenterologie, Nephrologie und Stoffwechselmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchowklinikum, Berlin, Deutschland
6. Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland
7. Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum München, Campus Großhadern, München, Deutschland
8. Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg, Deutschland
9. Medizinische Klinik Innere Medizin II, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland
10. Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz
11. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Berlin, Deutschland
12. Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland
13. Martin Zeitz Centrum für Seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland
14. Abteilung Innere Medizin, Warnow-Klinik Bützow, Bützow, Deutschland

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	10
Abbildungsverzeichnis.....	10
Zusammenfassung.....	11
Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick.....	13
1 Informationen zur Leitlinie.....	16
1.1 Herausgeber.....	16
1.2 Federführende Fachgesellschaft.....	16
1.3 Geltungsbereich und Zweck.....	16
1.4 Zielorientierung der Leitlinie.....	17
1.5 Versorgungsbereich.....	17
1.6 Anwenderzielgruppe/Adressaten.....	17
1.7 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen.....	17
1.8 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften.....	18
1.9 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten.....	19
2 Methodologisches Vorgehen.....	22
2.1 Evidenzsynthese.....	22
2.1.1 Grundlagen der Methodik.....	22
2.2 Externe Begutachtung und Verabschiedung.....	24
2.2.1 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen.....	24
2.2.2 Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie.....	24
2.2.3 Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten.....	25
2.3 Verbreitung und Implementierung.....	26
2.3.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung.....	26
2.3.2 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	26
3 Redaktioneller Hinweis.....	27
3.1 Geschlechtsneutrale Formulierung.....	27
3.2 Partizipative Entscheidungsfindung.....	27
3.3 Besonderer Hinweis.....	27
1 Leitlinie – Diagnostik.....	28
1.1 Methodik und Qualitätsanforderung der serologischen Diagnostik.....	28
1.2 Serologische Diagnostik der Autoimmunen Hepatitis (AIH).....	30
1.3 Weitere Auto-AK und neue Testmethoden bei der AIH.....	32
1.4 Serologische Klassifikation der AIH.....	33
1.5 Besonderheiten der serologischen Diagnostik der AIH im Kindes- und Jugendalter.....	33
1.6 Histopathologische Diagnose der AIH.....	33
1.7 Diagnostische Scores für die AIH.....	35
1.8 Diagnostik der primär biliären Cholangitis (PBC).....	36
1.9 Serologische Diagnostik der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC).....	39

1.10	Vitamin D Mangel und Osteoporose.....	42
1.11	Nicht-invasive Bestimmung der Lebersteifigkeit mittels transienter Elastographie .....	44
1.12	Transiente Elastographie bei autoimmunen Lebererkrankungen.....	45
2	Leitlinie – Autoimmune Hepatitis (AIH).....	46
2.1	Klinische Charakteristika und Epidemiologie der AIH .....	46
2.2	Therapieziele der AIH .....	47
2.3	Therapie der AIH - Remissionsinduktion .....	49
2.4	Therapie der AIH – spezielle klinischen Situationen .....	53
2.5	Therapie der AIH - Nebenwirkungen .....	55
2.6	Therapie der AIH – Zweit- und Drittlinientherapie .....	57
2.7	Therapie der AIH - Auslassversuch.....	60
2.8	AIH und hepatozelluläres Karzinom (HCC) .....	61
3	Leitlinie – Primär biliäre Cholangitis (PBC) .....	63
3.1	Pathophysiologie und Epidemiologie der PBC .....	63
3.2	Diagnose der PBC .....	63
3.3	Klinische Charakteristika und Begleitsymptome bei PBC .....	65
3.4	Assoziation der PBC mit anderen immunologischen Erkrankungen .....	66
3.5	Therapie der PBC .....	67
3.6	Verlauf, Prognose und Überwachung der PBC .....	73
3.7	PBC-AIH Varianten-Syndrom .....	76
4	Leitlinie – Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC).....	78
4.1	Diagnose und Differentialdiagnose der PSC .....	78
4.2	CED bei PSC .....	85
4.3	Therapie der PSC .....	87
4.4	Verlaufskontrollen und Malignom-screening und -abklärung bei der PSC.....	93
4.5	Therapie von Symptomen und Komplikationen der PSC .....	100
4.6	Diagnostik der IAC.....	103
4.7	Therapie der IAC .....	105
4.8	Komplikationen IAC .....	106
5	Leitlinie – Autoimmune Lebererkrankungen während der Schwangerschaft.....	108
5.1	Schwangerschaft und autoimmune Hepatitis (AIH).....	108
5.2	Schwangerschaft und primär biliäre Cholangitis (PBC) .....	111
5.3	Schwangerschaft und primär sklerosierende Cholangitis (PSC).....	112
5.4	Leberzirrhose und Schwangerschaft bei autoimmunen Lebererkrankungen .....	115
6	Leitlinie – Lebertransplantation .....	118
6.1	Lebertransplantation bei autoimmunen Lebererkrankungen .....	120
6.2	Lebertransplantation bei primär biliärer Cholangitis (PBC) .....	123
6.3	Lebertransplantation bei AIH .....	124
6.4	Lebertransplantation bei PSC.....	126
6.5	Besonderheiten der Lebertransplantation bei Kindern und Jugendlichen mit autoimmunen hepatobiliären Erkrankungen.....	129

7 Literaturverzeichnis ..... 132

## Abkürzungsverzeichnis

6-MMP	6-Methyl-Mercaptopurin
6-TGN	6-Thioguanin-Nukleotid
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ACA	Anticentromer Antikörper
AFP	Alpha-Fetoprotein
AGA	American Gastroenterological Association
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AIH	Autoimmune Hepatitis
AILD	Autoimmune Liver Disease
AILE	Autoimmune Lebererkrankung
AIP	Autoimmunpankreatitis
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMA	Antimitochondriale Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
APRI	AST to Platelet Ratio Index
APS	Autoimmunes-Polyglanduläres Syndrom
ASC	Autoimmune Sklerosierende Cholangitis
ASGPR	Asialoglykoproteinrezeptor
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the Curve
BCOADC-E2	Branched Chain 2-Oxo-Acid Dehydrogenase Complex E2
BDA	Biliodigestive Anastomose
BMI	Body Mass Index
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
c-ANCA	Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper mit cytoplasmatischem Muster
CCA	Cholangiokarzinom
CD	Cluster of Differentiation
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CEUS	Contrast-Enhanced Ultrasound
CI	Confidence Interval
CK	Zytokeratin
CMV	Zytomegalievirus

CNI	Calcineurininhibitor
CRC	Colorectal Cancer
CREST	Calcinosis cutis- Raynaud's phenomenon- Esophageal dysmotility- Sclerodactyly- Teleangiectasia
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrome P450
DEXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
DHC	Ductus hepatocholedochus
DHD	Ductus hepaticus dexter
DHS	Ductus hepaticus sinister
dsDNA	doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
E3BP	E3-Bindungsprotein
EASL	European Association for the Study of the Liver
ELF™-Test	Enhanced Liver Fibrosis-Test
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ERCP	Endoskopisch-Retrograde-Cholangio-Pankreatikographie
ERN RARE-LIVER	European Reference Network on Hepatological Diseases
FGF	Fibroblast Growth Factor
FISH	Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung
FNA	Feinnadelaspiration
FTCD	Formiminotransferase Cyclodeaminase
FUT	Fucosyltransferase
FXR	Farnesoid X Rezeptor
gGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
gp	Glykoprotein
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis-D-Virus
HE	Hepatische Enzephalopathie
HELLP	Haemolysis, Elevated liver enzyme levels, Low platelet count
HEp2	Human Epithelial cell line type 2
HPF	High Power Field
HIP1R/BSA	Human Huntingtin-Interacting Protein 1-Related Protein / Bovines Serum

HISORt	Histology, Imaging, Serology, Other organ involvement, Response to therapy
HK-1	Hexokinase 1
HLA	Humane Leukozyten- Antigene
IAC	IgG4-assoziierte Cholangitis
IAIHG	International Autoimmune Hepatitis Group
IBAT	Ileal Bile Acid Transporter
IFT	Indirekter Immunfluoreszenztest
Ig	Immunglobulin
INR	International Normalized Ratio
IPSCSG	International PSC Study Group
JC-Virus	John Cunningham Virus
KG	Körpergewicht
KLHL-12	Kelch-like-12
LC-1	Leber-Cytosol-Protein Typ 1
LDH	Lactatdehydrogenase
LDL	Low Density Lipoprotein
LeiSe LebEr	Leitlinien für Seltene Lebererkrankungen
LKM	Antikörper gegen Leber-Nieren-Mikrosomen
LM	Antikörper gegen Leber-Mikrosomen
LP	Antikörper gegen Leber-Pankreas-Antigen
LpX	Lipoprotein-X
LSM	Lebersteifigkeitsmessung
MARS	Molecular Adsorbents Recirculating System
MELD	Model of End Stage Liver Disease
mHAI	Modifizierter Hepatitis-Aktivitätsindex
MMF	Mycophenolat mofetil
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
MTX	Methotrexat
NNT	Number Needed to Treat
NRH	Nodulär regenerative Hyperplasie
OADC-E2	2-Oxo-Acid Dehydrogenasecomplex
OCA	Obeticholsäure
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie

pANCA	Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper mit perinukleärem Muster
pANNA	Antinukleäre neutrophile Antikörper mit perinukleärem Muster
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PDC	Pyruvatdehydrogenasekomplex
PICO	Patient-Intervention-Comparison-Outcome
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
PR3	Proteinase-3
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PTCD	Perkutane transhepatische Cholangiodrainage
rAIH / rPBC / rPSC	Rekurrente AIH / PBC / -PSC
SCOPE	Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics
SE	Standard-Exception
SGA	Small for Gestational Age
SLA	Antikörper gegen lösliches Leberantigen
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
SMA	Antikörper gegen glatte Muskulatur
SSC	Sekundär sklerosierende Cholangitis
SSW	Schwangerschaftswoche
TE	Transiente Elastographie
TNF	Tumornekrosefaktor
TPMT	Thiopurin-S-Methyltransferase
tRNA(Ser)Sec	Selenocysteine tRNA
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UDCA	Ursodeoxycholsäure
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visuelle Analogskala
VCTE	Vibration Controlled Transient Elastography
WB	Western Blot

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Steuergruppe .....	19
Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe .....	20
Tabelle 3: Schema zur Graduierung von Empfehlungen .....	22
Tabelle 4: Einteilung der Konsensstärke .....	24
Tabelle 5: Übersicht der bei Lebererkrankungen nachweisbaren Autoantikörper und ihre Nachweisverfahren .....	28
Tabelle 6: Update der serologischen Kriterien [Galaski 2021] <sup>2</sup> vom vereinfachten Diagnosescore [Hennes 2008] <sup>68</sup> der AIH .....	36
Tabelle 7: Mögliche assoziierte Autoimmunerkrankungen bei AIH und PBC .....	41
Tabelle 8: Empfehlungen für das Monitoring der AIH nach Einleitung der Erstlinientherapie .....	52
Tabelle 9: Auswahl von Zweit- und Drittlinientherapien der AIH .....	59
Tabelle 10: Immunvermittelte Erkrankungen, die mit der PBC assoziiert sein können .....	67
Tabelle 11: Formen der sklerosierenden Cholangitis und Assoziation mit Erkrankungen .....	78
Tabelle 13: Verlaufskontrollen und Überwachungsuntersuchungen bei der PSC .....	94
Tabelle 14: Mangel und Substitution von fettlöslichen Vitaminen bei der PSC [Di Giorgio 2019, Send 2020] <sup>525, 671</sup> .....	102
Tabelle 15: In der Schwangerschaft grundsätzlich mögliche und kontraindizierte Therapeutika der AIH .....	109

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Methodik der internationalen GRADE Working Group (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [modifiziert Schönemann 2013] <sup>1</sup> .....	23
Abbildung 2: Flussdiagramm Diagnostik AIH .....	29
Abbildung 3: Flussdiagramm Diagnostik der cholestatischen autoimmunen Lebererkrankungen PBC und PSC .....	38
Abbildung 4: Diagnosekriterien für die IgG4-assoziierte Cholangitis in Überlappung zur Autoimmunpankreatitis Typ 1 <sup>677</sup> .....	105

## Zusammenfassung

Autoimmune Lebererkrankungen sind zwar entsprechend der EU-Definition mit einer Prävalenz von < 50 / 100.000 Einwohnern Seltene Erkrankungen, aber unter den seltenen Lebererkrankungen wiederum die häufigsten. Somit besteht ein hoher Bedarf einer standardisierten Diagnostik und effektiven Therapie dieser Erkrankungen. Diesem Anspruch versucht diese Leitlinie in Form von klaren klinischen Handlungsempfehlungen für eine breite medizinische Versorgung gerecht zu werden. Alle autoimmunen Lebererkrankungen sind chronische Erkrankungen. Während die primär biliäre Cholangitis (PBC) sich praktisch ausschließlich im Erwachsenenalter manifestiert, tritt die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und die autoimmune Hepatitis (AIH) manchmal auch schon im frühen Kindes- und Jugendalter auf. Deshalb legt diese Leitlinie auch einen besonderen Fokus auf die Verzahnung von pädiatrischer und adulter Hepatologie und die Phase der Transition. Ein weiterer Anspruch bei der Leitlinienerstellung lag darin, erstmalig für seltene Lebererkrankungen das S3-Niveau einer Leitlinie zu erreichen. Da kürzlich zunehmend randomisiert-kontrollierte Studien und Metaanalysen zu autoimmunen Lebererkrankungen publiziert worden sind, konnte dieser Anspruch, trotz der Seltenheit der Erkrankungen, zumindest teilweise erreicht werden.

Die Diagnostik autoimmuner Lebererkrankungen ist eine Herausforderung. Dies liegt unter anderen an mangelnder Standardisierung diagnostischer Tests, beispielsweise für die Autoimmunserologie bedingt durch unterschiedliche Testsysteme auf dem Markt mit unterschiedlichen Grenzwerten, oder bedingt durch subjektive Fehlinterpretationen wie bei der Befundung von Gallenwegsveränderungen in der MRCP. Hinzukommend liegt für die Mehrzahl der AIH-Patienten kein einzelner spezifischer diagnostischer Test vor, sodass die Diagnose auf der klinischen Beurteilung, ergänzt durch Scores mit u.a. Ausschluss von Differentialdiagnosen beruht. Fehldiagnosen sind wahrscheinlich in Bezug auf autoimmune Lebererkrankungen häufiger als angenommen. Dennoch sind diverse der aufgeführten Schwachstellen der Diagnostik in jüngeren Studien adressiert worden, die in dieser Leitlinie hervorgehoben werden.

Die AIH ist unter den autoimmunen Lebererkrankungen sicherlich die wandlungsfähigste Erkrankung. Sie besitzt ein breites Manifestationsspektrum, von milden, asymptomatischen Leberwert erhöhungen bis hin zum akuten Leberversagen. Auch die klinischen Verläufe unter Therapie, von schneller Remissionsinduktion mit nachfolgender steroidfreier immunsuppressiver Monotherapie bis hin zum Versagen einer Drittlinientherapie mit der Notwendigkeit einer Lebertransplantation, könnten kaum unterschiedlicher sein. Hierin besteht auch die besondere klinische Herausforderung bei der AIH: die unterschiedlichen Situationen zu erfassen und individualisiert angemessen zu therapieren. Aus Patientensicht hat sicherlich eine steroidfreie Therapie die höchste Priorität, die aktuell, bis zur Etablierung moderner selektiver Therapieansätze, nur durch eine Optimierung der Standardtherapie erreicht werden kann. Die Standardtherapie war nämlich in der Vergangenheit häufiger als von Experten allgemein angenommen von Nebenwirkungen und Nicht-Erreichen einer Remission geprägt.

Die Diagnose einer PBC hingegen kann in der Regel vergleichsweise einfach durch den Nachweis spezifischer Autoantikörper, vorrangig AMA, in Verbindung mit einer Erhöhung der laborchemischen Cholestasemarker nach Ausschluss eines mechanischen Galleabflusshindernisses diagnostiziert werden. Wichtig ist, nicht nur bei Frauen im mittleren bis höheren Alter an die PBC zu denken, sondern auch bei

jüngeren Patientinnen im Alter von 30 bis 40 Jahren, und insbesondere auch bei Männern. Junges Alter und männliches Geschlecht gelten als Risikofaktoren für einen progressiven Verlauf der PBC, wobei sich bei Männer sehr wahrscheinlich auch die häufig verzögerte Diagnostik auf die Prognose auswirkt. Der Standard der Therapie ist weiterhin Ursodeoxycholsäure (UDCA), aber Zweitlinientherapien stehen zur Verfügung und neue Substanzen sind in der Entwicklung, um Patienten mit inadäquatem laborchemischem Ansprechen und/oder bei Nebenwirkungen wie Pruritus angemessen behandeln zu können.

Zur Abklärung einer unklaren cholestatischen Lebererkrankung gehört die Cholangiographie, meist als Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP). Sie ist auch Standardverfahren zur Diagnosestellung einer PSC. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einer Colitis. Die PSC stellt unter den autoimmunen Lebererkrankungen die Erkrankung dar, die bei einem Teil der Patienten einen sehr ernsten Verlauf annehmen kann, sei es in Form eines Cholangiokarzinoms, oder sei es mit progressiven Gallengangsveränderungen und fortschreitender Leberzirrhose, die eine Lebertransplantation notwendig machen. Es liegt zudem keine gesichert prognoseverbessernde medikamentöse Therapie vor. Deswegen sollen PSC-Patienten rechtzeitig in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden. Die gefürchteten mit der PSC assoziierten Malignome des biliären Systems und des Kolons machen entsprechende Screening- und Vorsorgeuntersuchungen notwendig.

Besondere klinischen Situationen für Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen stellen das Eintreten einer Schwangerschaft und das Szenario einer Lebertransplantation dar. Das Vorliegen einer autoimmunen Lebererkrankung soll *per se* nicht dazu führen, von einer Schwangerschaft abzuraten. Bei der AIH muss bei nicht abgeschlossener Familienplanung die immunsuppressive Therapie entsprechend geplant werden und teratogene Medikamente dürfen bei Kinderwunsch nicht gegeben werden. Die meisten Erfahrungen liegen bei der AIH und Schwangerschaft für Azathioprin vor, das während der gesamten Schwangerschaft wie auch während des Stillens genommen werden kann. Für das Szenario einer Lebertransplantation liegen bezüglich der autoimmunen Lebererkrankungen Besonderheiten vor. Zum einen können krankheitsspezifische Indikationen für eine Lebertransplantation vorliegen, wie beispielsweise Pruritus oder rezidivierende Cholangitiden, zum anderen kommt es in einem relevanten Anteil der Patienten nach Lebertransplantation zu einer Rekurrenz der Grunderkrankung.

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

### Diagnostik

- Empfehlung 1.1: Bei klinischem Verdacht auf eine AIH sollen initial quantitatives Immunglobulin G und folgende Auto-Antikörper bestimmt werden: Kerne (ANA), glatte Muskulatur (SMA)/Aktin und anti-SLA/LP Autoantikörper
- Empfehlung 1.2: Zur Sicherung der Diagnose soll sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen eine Leberbiopsie durchgeführt werden. Der Nachweis von Autoantikörpern ist für die Diagnose nicht ausreichend.
- Empfehlung 1.12: Bei erwachsenen Patienten mit einer autoimmunen Lebererkrankung sollte eine transiente Elastographie zur Diskriminierung eines frühen oder fortgeschrittenen Krankheitsstadiums und zur Prognoseabschätzung durchgeführt werden

### Autoimmune Hepatitis (AIH)

- Empfehlung 2.2: Um die Progression einer AIH zu verhindern, sollen als Therapieziele die Induktion und der Erhalt einer vollständigen Remission angestrebt werden.
- Empfehlung 2.3: Wenn keine vollständige laborchemische Remission nach 6 Monaten erreicht wird, sollte die Diagnose einer AIH und die Therapieadhärenz überprüft werden.
- Empfehlung 2.8: Die Induktion der Remission sollte mit Steroiden erfolgen, wobei bei Erwachsenen eine Dosis von  $\leq 0,5\text{mg/kg KG/d}$  Prednisolon in der Regel ausreichend ist und keine Unterlegenheit im Vergleich zu den früheren Empfehlungen einer Dosis von  $1\text{mg/kg KG/d}$  gezeigt hat.
- Empfehlung 2.13: Eine Azathioprin-Monotherapie sollte zur Vermeidung von Steroidnebenwirkungen mittel- und langfristig angestrebt werden.

### Primär biliäre Cholangitis (PBC)

- Statement 3.1: Die Diagnose einer PBC wird gestellt beim Vorliegen von mindestens 2 der 3 Kriterien:
  - a) erhöhte Cholestaseparameter und hier insbesondere eine erhöhte alkalische Phosphatase (AP),
  - b) antimitochondriale Antikörper (AMA), insbesondere AMA-M2, oder PBC-spezifische antinukleäre Antikörper (ANA),
  - c) typische Histologie mit chronischer, nichteitriger, destruierender Cholangitis.
- Empfehlung 3.7: Als Standardtherapie der PBC soll Ursodeoxycholsäure in einer Dosierung von  $13 - 15\text{mg/kg KG/d}$  lebenslang verabreicht werden.

- Empfehlung 3.11: Bei Pruritus kann zusätzlich das Austauschharz Colestyramin in zeitlichem Abstand (2 - 4 Stunden) zur Einnahme von UDCA und ggf. weiteren Medikamenten eingesetzt werden. Wenn die Patienten noch kein Bezafibrat in ihrer Therapie hatten, kann alternativ Bezafibrat eingesetzt werden. Dabei handelt es sich um einen Off-Label-Use.

### **Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)**

- Empfehlung 4.1: Bei anhaltend erhöhten Cholestaseparametern soll differentialdiagnostisch das Vorliegen einer PSC abgeklärt werden. In diesem Fall soll eine MRT inklusive MRCP als primäre Diagnostik erfolgen.
- Empfehlung 4.9: Um eine einheitliche Nomenklatur zu gewährleisten, sollen Gallengangstrikturen bei PSC wie folgt bezeichnet werden:
  - „hochgradige Striktur“: in der MRT/MRCP nachweisbare Striktur von Ductus hepatochole-  
dochus (DHC), Ductus hepaticus dexter (DHD) oder Ductus hepaticus sinister (DHS) mit >  
75%iger Reduktion des Gangdurchmessers.
  - „klinisch relevante Striktur“: bei Vorliegen einer „hochgradigen Striktur“, die mit Symptomen  
und/oder Zeichen der obstruktiven Cholestase oder einer bakteriellen Cholangitis einher-  
geht.
- Empfehlung 4.24: Zur endoskopisch-interventionellen Therapie von Gallengangstrikturen sollte die Ballondilatation (ggf. nach vorheriger Bougierung) als Verfahren der ersten Wahl eingesetzt werden. In Einzelfällen oder bei unzureichendem Therapieansprechen kann eine kurzzeitige Stenteinlage (< 6 Wochen) erfolgen.
- Empfehlung 4.38: Zur medikamentösen Therapie bei Pruritus sollte bei Erwachsenen mit PSC in erster Linie Bezafibrat oder Rifampicin verwendet werden.

### **Schwangerschaft und Lebertransplantation**

- Empfehlung 5.1: Patientinnen mit einer autoimmunen Hepatitis und bestehendem Kinderwunsch sollten präkonzeptionell hepatologisch beraten werden. Hierbei sollte insbesondere die Medikation sowie mögliche Komplikationen Gegenstand der Beratung sein. Patientinnen mit Kinderwunsch sollen eine nicht embryotoxische Medikation erhalten, ggfs. soll eine Umstellung erwogen werden.
- Empfehlung 5.4: Bei der AIH tritt häufig ein postpartaler Schub auf. Daher sollten *post partum* engmaschige Kontrollen der Transaminasen erfolgen.

Empfehlung 5.9: Eine Schwangerschaft erscheint bei Patientinnen mit PSC ohne fortgeschrittene Leberfibrose, portale Hypertension oder Komplikationen sicher und es soll nicht grundsätzlich davon abgeraten werden. Die Patientinnen sollten auf die möglicherweise erhöhte Rate an frühzeitiger Entbindung und Kaiserschnittgeburten hingewiesen werden.

- Empfehlung 6.1: PBC- und AIH-Patienten im Stadium der Leberzirrhose, die kein ausreichendes laborchemisches Ansprechen auf die Standardtherapie zeigen, sollten frühzeitig zumindest einmalig einem Transplantationszentrum vorgestellt werden. Eine umgehende Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum soll bei Patienten mit einer akut-schweren AIH durchgeführt werden.
- Empfehlung 6.7: Kinder und Jugendliche mit autoimmunen Lebererkrankungen (AILD) sollen in einem pädiatrischen Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden, wenn sie unter first-line Therapie nach 12 Monaten nicht in biochemische Remission gekommen sind. Des Weiteren sollen Kinder und Jugendliche, die eine akute Präsentation mit eingeschränkter Synthese ( $\text{INR} \geq 2,0$  oder ein  $\text{INR} \geq 1,5$  und hepatische Enzephalopathie) aufweisen, in einem pädiatrischen Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden. Aufgrund antizipierter Wartezeiten sollen diese frühzeitig eine Transplantationsevaluation erhalten.

## 1 Informationen zur Leitlinie

Die S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) - autoimmune und genetisch-cholestatistische Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter - Living Guideline“ (AWMF Registernummer 021 - 027) entstand durch das vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) geförderte Innovationsfondsprojekt „Entwicklung oder Weiterentwicklung ausgewählter medizinischer Leitlinien, für die in der Versorgung besonderer Bedarf besteht“.

Es ist der erste Teil eines Leitlinienkonzeptes zu seltenen Lebererkrankungen, das aus zwei Modulen besteht: (1) autoimmune und (2) genetisch-cholestatistische Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter.

Im ersten Schritt erfolgte – mit dieser Leitlinie – die Aktualisierung und ein Klassen-Upgrade der bestehenden S2k-Leitlinie „Autoimmune Lebererkrankungen“ (AILE) auf S3-Niveau und in einem zweiten Schritt die Neuerstellung der S3-Leitlinie „Genetische Cholestasesyndrome“ (GCS).

Dieser Leitlinienreport dokumentiert somit das Aktualisierungsverfahren des ersten Teils der Leitlinie „Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“ von Januar 2021 bis September 2023.

### 1.1 Herausgeber

### 1.2 Federführende Fachgesellschaft

Die federführende Fachgesellschaft ist die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).

Die Koordination des Leitlinienprojektes sowie die Konsortialführung liegt bei Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse.

Bei den antragsstellenden Konsortialpartnern handelt es sich u. a. um:

- das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (I. Medizinische Klinik und Poliklinik), vertreten durch Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse (Koordination) sowie PD Dr. med. Marcial Sebode, PhD und Prof. Dr. med. Christoph Schramm: Leitung Modul „Autoimmune Lebererkrankungen“ (AILE)
- die Charité - Universitätsmedizin Berlin (Klinik für Pädiatrie & Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie), vertreten durch Prof. Dr. med. Philip Bufler und PD Dr. med. Christian Hudert: Leitung Modul „Genetische Cholestasesyndrome“ (GCS)
- die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch PD Dr. med. Petra Lynen Jansen

### 1.3 Geltungsbereich und Zweck

Für die meisten seltenen Lebererkrankungen existieren keine Leitlinien, die Komplexität der Versorgung und die hohe Morbidität und auch Mortalität sowie die hohen Kosten für diese Erkrankungen begründen jedoch den besonderen Bedarf nach Leitlinien. Während es für autoimmune Lebererkrankungen und für Cholestase im Neugeborenenalter zwei S2k-Leitlinien gibt, fehlen S3-Leitlinien vollständig, wobei allerdings die Seltenheit der Erkrankungen den Evidenzgrad für diagnostische und therapeutische Empfehlungen ohnehin limitiert.

## 1.4 Zielorientierung der Leitlinie

Ziel der Leitlinie ist eine verbesserte Diagnostik und Therapie von Patienten mit seltenen Lebererkrankungen zu gewährleisten.

Dabei soll sie in der (kinder-)chirurgischen, endoskopischen, gastroenterologischen, hausärztlichen, humangenetischen, internistischen, pädiatrischen, pathologischen, bildgebenden, labormedizinischen, rheumatologischen und transplantationsmedizinischen Praxis einfach anwendbar sein sowie einen Handlungskorridor für häufige Entscheidungen liefern.

Da viele der Erkrankungen sowohl im Kindesalter als auch im Erwachsenenalter auftreten, erfolgte in der Erstellung dieser Leitlinie eine enge Zusammenarbeit zwischen pädiatrischer und adulter Hepatologie, was sich u.a. in der überwiegend anteilsmäßig gleichen Besetzung von Arbeitsgruppenleitern widerspiegelt. Dabei wird ein besonderer Fokus auf die Transitionsmedizin gelegt.

Patientenzielgruppe sind somit Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen jeden Alters.

## 1.5 Versorgungsbereich

Ambulant und stationär, (kinder-)chirurgisch, endoskopisch, gastroenterologisch, hausärztlich, humangenetisch, internistisch, pädiatrisch, pathologisch, bildgebend, labormedizinisch, rheumatologisch und transplantationsmedizinisch.

## 1.6 Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an folgende an der Diagnostik und Therapie beteiligte Berufsgruppen: (Kinder-)Chirurgen, Endoskopiker, Gastroenterologen, Humangenetiker, Internisten, Kinder- und Jugendmediziner, Pathologen, Radiologen, Labormediziner, Rheumatologen und Transplantationsmediziner sowie an Patientenvertreter, Betroffene und Angehörige und dient zur Information für Leistungserbringer (Krankenkassen, Rentenversicherungsträger) sowie für Krankenpflegekräfte und Mitarbeitende, die in anderen Bereichen des Gesundheitswesens in der Betreuung von Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen tätig sind.

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM), die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) und die Gesellschaft für Transitionsmedizin e.V. (GfTM) wurden zur Mitarbeit eingeladen, haben jedoch auf eine Beteiligung verzichtet. Dennoch halten wir die Leitlinie auch für Allgemeinmediziner, Transitionsmediziner und Gynäkologen für relevant.

## 1.7 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Die Leitlinie wurde federführend durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) unter der Koordination von Herrn Prof. Ansgar W. Lohse (Hamburg) erstellt. Organisatorisch und methodisch verantwortlich waren Frau PD Dr. Petra Lynen Jansen, Frau Pia Lorenz M. Sc. und Frau Nadine Fischer M. Sc. (DGVS Geschäftsstelle, Berlin).

Die systematischen Recherchen sowie die Auswahl, Bewertung und Darstellung der Evidenz in Evidenztabellen wurde von Herrn Dr. Paul Freudenberg, Frau Celia Inselmann M. Sc. und Frau Dr. Nadine Steubesand (Clinical Guideline Services User Group (CGS), Berlin/Kiel) durchgeführt.

Frau Prof. Ina B. Kopp (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Berlin) stand zur methodischen Beratung zur Seite und moderierte als neutrale Leitlinienexpertin die Konsensuskonferenz. Herr Torsten Karge (CGS User Group, Berlin) stand für das Leitlinienportal zur Verfügung und übernahm die technische Betreuung der Konsensuskonferenz.

## 1.8 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften

- **Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)**  
*J. Menzel (Ingolstadt), M. Friedrich-Rust (Frankfurt am Main)*
- **Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)**  
*K. Hoffmann (Heidelberg) (im Februar 2024 von der Leitlinienmitarbeit zurückgetreten)*
- **Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren e.V. (DGE-BV)**  
*T. Weismüller (Berlin)*
- **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)**  
*M. Sebode (Hamburg), C. Sarrazin (Wiesbaden)*
- **Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie e.V. (DGKCH)**  
*M. Berger (Essen) (im Februar 2024 von der Leitlinienmitarbeit zurückgetreten)*
- **Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL)**  
*R. Klein (Tübingen)*
- **Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)/Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP)**  
*P. Schirmacher (Heidelberg), B. K. Straub (Mainz)*
- **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V. (DGRh)**  
*W. J. Mayet (Sande)*
- **Deutsche Transplantationsgesellschaft e.V. (DTG)**  
*C. P. Strassburg (Bonn), M. Melter (Regensburg)*
- **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)**  
*U. Baumann (Hannover), A. Briem-Richter (Hamburg), P. Bufler (Berlin), C. Hudert (Berlin), E. Lainka (Essen), M. Melter (Regensburg), B. Rodeck (Osnabrück), S. Schulz-Jürgensen (Hamburg), E. Sturm (Tübingen)*
- **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)**  
*H. Bantel (Hannover), C. Berg (Tübingen), U. Beuers (Amsterdam), T. Bruns (Aachen), G. Buescher (Hamburg), L. Dold (Bonn), B. Engel (Hannover), F. Goeser (Troisdorf), J. Hartl (Hamburg), N. Heucke (Magdeburg), S. Hohenester (München) (im November 2023 von der Leitlinienmitarbeit zurückgetreten), A. Hörning (Erlangen), L. Horst (Hamburg), V. Keitel-Anselmino (Magdeburg), M. Krawczyk (Essen), A. Kremer (Zürich), F. Lammert (Hannover), H. Lenzen (Hannover), U. Merle (Heidelberg), M. Peiseler (Berlin), C. Schramm (Hamburg), M. Sebode (Hamburg), M. Sterneck*

(Hamburg), C. Strassburg (Bonn), F. Tacke (Berlin), R. Taubert (Hannover), C. Weiler-Normann (Hamburg)

- **Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. (GPGE)**  
U. Baumann (Hannover), A. Briem-Richter (Hamburg), P. Bufler (Berlin), C. Hudert (Berlin), C. Sokollik (Bern), N. Junge (Hannover), M. Melter (Regensburg), S. Schulz-Jürgensen (Hamburg), E. Sturm (Tübingen)
- **Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)**  
A. Stalke (Hannover)
- **Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für Medizinische Radiologie e.V. (DRG)**  
K. Ringe (Hannover)

Im Rahmen des Einladungsverfahrens wurde mit dem Eiverständnis zur Mitarbeit die Zustimmung zur Regelung zur [Sekundärverwertung](#) der DGVS eingeholt.

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) wurde zur Mitarbeit an der Leitlinie eingeladen, konnte das Leitlinienvorhaben aber auf Grund personeller Engpässe nicht unterstützen. Auch die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) sowie die Gesellschaft für Transitionsmedizin e.V. (GfTM) sagten ihre Teilnahme an dem Leitlinienvorhaben ab.

### 1.9 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten

- **Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e.V.**  
C. Mundlos (Berlin)
- **Deutsche Leberhilfe**  
I. van Thiel (Köln)
- **Arbeitskreis PSC der DCCV e.V.**  
S. In der Smitten (Berlin), F. Dannel (Berlin)
- **Verein Leberkrankes Kind e.V.**  
Berit Kunze-Hullmann (Essen)

Neben der Steuergruppe ([Tabelle 1](#)) wurden sechs Arbeitsgruppen (AGs) gebildet, die von zwei bis vier AG-Leitenden unterschiedlicher Fachrichtungen geleitet wurden ([Tabelle 2](#)). In den AGs arbeiteten neben Gastroenterologen, (Kinder-)Chirurgen, Endoskopiker, Humangenetiker, Internisten, Pädiater, Pathologen, Radiologen, Labormediziner, Rheumatologen, und Transplantationsmediziner mit.

**Tabelle 1: Steuergruppe**

Name	Ort	Zuständigkeit
U. Baumann	Hannover	GPGE, DGKJ
L. Dold	Bonn	DGVS
P. Bufler	Berlin	GPGE, DGKJ

C. Hudert	Berlin	GPGE, DGKJ
M. Krawczyk	Essen	DGVS
F. Lammert	Hannover	DGVS
A. W. Lohse	Hamburg	DGVS
P. Lynen	Berlin	DGVS
C. Mundlos	Berlin	ACHSE e.V.
B. Rodeck	Osnabrück	DGKJ
C. Sarrazin	Wiesbaden	DGIM
M. Sebode	Hamburg	DGIM, DGVS
C. Schramm	Hamburg	DGVS
S. Schulz-Jürgensen	Hamburg	GPGE, DGKJ
C. P. Strassburg	Bonn	DGVS, DTG
E. Sturm	Tübingen	GPGE, DGKJ
F. Tacke	Berlin	DGVS
I. van Thiel	Köln	Deutsche Leberhilfe

Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe

<b>AG 1: Serologie, Pathologie und assoziierte Autoimmunerkrankungen</b>	AG-Leitung	L. Dold, Bonn (DGVS) R. Klein, Tübingen (DGKL) P. Schirmacher, Heidelberg (DGP, BDP) C. Strassburg, Bonn (DGVS, DTG)
	AG-Mitglieder	F. Goeser, Bonn (DGVS) E. Lainka, Essen (DGKJ) W. Mayet, Sande (DGRh) B. Straub, Mainz (DGP, BDP) R. Taubert, Hannover (DGVS)
<b>AG 2: Autoimmune Hepatitis (AIH)</b>	AG-Leitung	U. Baumann, Hannover (GPGE, DGKJ) M. Sebode, Hamburg (DGIM, DGVS)
	AG-Mitglieder	A. Briem-Richter, Hamburg (GPGE, DGKJ) B. Engel, Hannover (DGVS) A. Hörning, Erlangen (DGVS) F. Tacke, Berlin (DGVS) R. Taubert, Hannover (DGVS) I. van Thiel, Köln (Deutsche Leberhilfe)
<b>AG 3: Primär biliäre Cholangitis (PBC)</b>	AG-Leitung	H. Bantel, Hannover (DGVS) A. Kremer, Zürich (DGVS)
	AG-Mitglieder	T. Bruns, Aachen (DGVS) J. Hartl, Hamburg (DGVS) U. Merle, Heidelberg (DGVS) I. van Thiel, Köln (Deutsche Leberhilfe)

<b>AG 4: Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)</b>	AG-Leitung	V. Keitel-Anselmino, Magdeburg (DGVS) C. Schramm, Hamburg (DGVS)
	AG-Mitglieder	U. Beuers, Amsterdam (DGVS) G. Buescher, Hamburg (DGVS) P. Bufler, Berlin (GPGE, DGKJ) N. Heucke, Magdeburg (DGVS) S. In der Smitten, Berlin (PSC der DCCV) H. Lenzen, Hannover (DGVS) J. Menzel, Ingolstadt (DEGUM) K. Ringe, Hannover (DRG) C. Sokollik, Bern (GPGE) T. Weismüller, Berlin (DGE-BV)
<b>AG 5: Autoimmune Lebererkrankungen während der Schwangerschaft</b>	AG-Leitung	S. Hohenester, München (DGVS) C. Weiler-Normann, Hamburg (DGVS)
	AG-Mitglieder	C. Berg, Tübingen (DGVS) C. Mundlos, Berlin (ACHSE e.V.) M. Peiseler, Berlin (DGVS)
<b>AG 6: Lebertransplantation bei autoimmunen Lebererkrankungen</b>	AG-Leitung	M. Melter, Regensburg (GPGE, DGKJ, DTG) M. Sterneck, Hamburg (DGVS)
	AG-Mitglieder	M. Berger, Essen (DGKCH) F. Dannel, Berlin (PSC der DCCV) M. Friedrich-Rust, Frankfurt am Main (DEGUM) N. Junge, Hannover (GPGE)
<b>AG übergreifend</b>		L. Horst, Hamburg (DGVS) C. Hudert, Berlin (GPGE, DGKJ) M. Krawczyk, Essen (DGVS) F. Lammert, Hannover (DGVS) P. Lynen, Berlin (DGVS) B. Rodeck, Osnabrück (DGKJ) C. Sarrazin, Wiesbaden (DGIM) S. Schulz-Jürgensen, Hamburg (GPGE, DGKJ) E. Sturm, Tübingen (GPGE, DGKJ)
<b>Koordinierender</b>		A. W. Lohse, Hamburg (DGVS)

## 2 Methodologisches Vorgehen

### 2.1 Evidenzsynthese

#### 2.1.1 Grundlagen der Methodik

##### 2.1.1.1 Schema der Evidenzbewertung

Die Literaturbewertung wurde nach der Methodik der internationalen GRADE Working Group (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Verfahren<sup>1</sup> durchgeführt (*Abbildung 1*). Die Details zur Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz sind im Leitlinienreport dargestellt.

In der aktuellen Leitlinie überwiegt der Anteil konsensbasierter gegenüber dem Anteil evidenzbasierter Empfehlungen. Dies hat mehrere Gründe, die sich alle auf die Seltenheit der Erkrankungen zurückführen lassen. Zum einen lässt sich die PICO-Struktur nicht auf alle für seltene Erkrankungen relevanten Fragestellungen wie beispielsweise Definitionen, Therapieziele und Diagnostik anwenden. Zum anderen wurden für Zweit- und Drittlinietherapien der seltenen Erkrankungen nur wenige Patientenzahlen analysiert und es fehlen Vergleichstudien zwischen verschiedenen Therapieregimen. Somit konnte der standardmäßige Anspruch auf 50% evidenzbasierter Empfehlungen nicht erreicht werden.

##### 2.1.1.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

Bei der Überführung der Evidenzstärke in die Empfehlungsstärke konnte der Empfehlungsgrad gegenüber dem Evidenzgrad auf- oder abgewertet werden. Gründe hierfür können zum Beispiel sein die fehlende Konsistenz der Studienergebnisse, die Relevanz der Endpunkte und Effektstärken, das Nutzen-Risikoverhältnis, die Patientenpräferenz oder die Umsetzbarkeit. Die Graduierung der Empfehlungen erfolgte außerdem über die Formulierung soll, sollte, kann (*Tabelle 3*). Die Konsensstärke wurde gemäß *Tabelle 4* festgelegt.

Tabelle 3: Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Empfehlungsgrad (nur S3)*	Beschreibung	Syntax**
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

\* Der Empfehlungsgrad sowie der Evidenzgrad werden nur bei evidenzbasierten Empfehlungen angegeben. Bei Expertenkonsensbasierten Empfehlungen erfolgt die Graduierung über soll/sollte/kann und über die in der Tabelle angegebenen Beschreibung.  
\*\*Negativ-Empfehlungen werden entsprechend sprachlich mit „nicht“ ausgedrückt

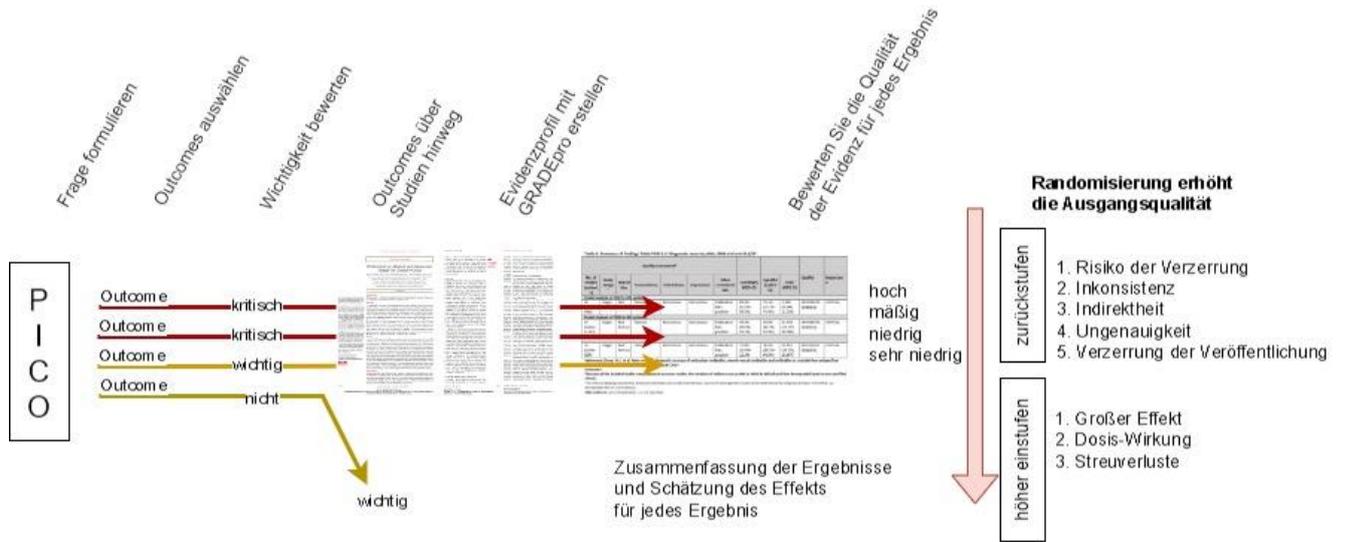


Abbildung 1: Methodik der internationalen GRADE Working Group (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [modifiziert Schönemann 2013]<sup>1</sup>

Tabelle 4: Einteilung der Konsensstärke

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	> 95
Konsens	> 75 - 95
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75
Kein Konsens	≤ 50

### 2.1.1.3 Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

### 2.1.1.4 Expertenkonsens

Als Expertenkonsens werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine systematische Recherche nach Literatur durchgeführt wurde, oder zu denen nach ausführlicher Recherche keine Literatur vorlag. Die Graduierung der Empfehlung ergibt sich ausschließlich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) und der dazugehörigen Beschreibung entsprechend der Abstufung in [Tabelle 3](#).

## 2.2 Externe Begutachtung und Verabschiedung

### 2.2.1 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Die vollständige Leitlinie wurde von den Vorständen aller beteiligten Fachgesellschaften begutachtet und konsentiert und stand als Konsultationsfassung für 4 Wochen vom 02. Oktober bis 31. Oktober 2024 der Fachöffentlichkeit zur Kommentierung auf der DGVS Website und bei der AWMF zur Verfügung. Über den DGVS Newsletter wurde um Kommentierung gebeten. Alle Änderungsvorschläge sind im Leitlinienreport dargestellt.

### 2.2.2 Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte redaktionell unabhängig.

Die Leitlinie wurde durch den Innovationsfonds des G-BA gefördert. Finanziert mit Personalmitteln wurde das Leitliniensekretariat der DGVS, die Konsortialadministration am UKE sowie ein ärztlicher Mitarbeiter des UKE für die methodische Unterstützung des Leitlinienprozesses. Weiter wurde die Nutzung des Leitlinienportals, das Kickoff-Treffen und die Online-Konsensuskonferenz finanziert. Zudem wurde mit der CGS Group ein externer Dienstleister zur Unterstützung der Literaturrecherche finanziert. Eine weitere finanzielle Beteiligung erfolgte nicht. Mandatstragende und Experten arbeiteten ausschließlich ehrenamtlich.

### 2.2.3 Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Einklang mit dem AWMF-Regelwerk zum Umgang mit Interessenskonflikten gaben alle Teilnehmenden ihre Erklärungen auf dem entsprechenden AWMF-Formular (Formblatt 2018) ab. Die Interessenkonflikte wurden von Herrn Prof. Ansgar Lohse (Koordinator), Herrn PD Dr. Sebode, Herrn Prof. Schramm (Leitung Modul AILE), Frau PD Dr. Lynen Jansen (externe methodische Beratung/Vertreterin des Konsortialpartners DGVS) und Frau Prof. Ina B. Kopp (AWMF) gesichtet, gemäß den AWMF-Kriterien und des DGVS Weißpapiers als gering, moderat oder hoch bezüglich der einzelnen Empfehlungen kategorisiert und anschließend der Leitliniengruppe vor Beginn der Konsensuskonferenz präsentiert, die eine gemeinsame Bewertung der Interessenkonflikterklärungen durchführte.

Zur Konsensuskonferenz im September 2024 wurden alle Interessenerklärungen von den Expert\*innen noch einmal aktualisiert und im Hinblick auf die Empfehlung 3.10 neu bewertet.

Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit, bezahlte Autoren-/oder Co-Autorenschaft sowie Forschungsvorhaben/die Durchführung klinischer Studien wurden als geringe Interessenkonflikte gewertet und hatten keine Konsequenzen in Bezug auf die Abstimmungen. Aufgrund der erforderlichen fachlichen Expertise konnte eine Limitierung der Leitungsfunktion auf Basis der COI nicht in allen AGs umgesetzt werden.

Als moderat wurden nachfolgende Interessenkonflikte eingestuft:

- Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)

Als hohe Interessenkonflikte wurden Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft) eingestuft, die zum Ausschluss bei der Abstimmung führten. Hohe Interessenkonflikte mit Bezug zur Leitlinie wurden nicht identifiziert.

Als Interessenkonflikte wurden folgende Firmen identifiziert:

- **Falk Pharma GmbH** als Hersteller des Präparats Ursodeoxycholsäure/UDCA als off-label Präparat zur Therapie der primär sklerosierenden Cholangitis
- **Intercept Pharmaceuticals Inc.** bzw. **Advanz Pharma Corp. Limited** als Hersteller bzw. europäischer Vertriebspartner des Präparats Obeticholsäure/OCA, das ab 2016 eine bedingte Zulassung als Zweitlinientherapie der primär biliären Cholangitis innehatte, und das 2024 einer Prüfung durch die europäische und US-amerikanische Arzneimittelagentur unterlag mit dem Resultat der Empfehlung des Widerrufs der Zulassung

Im Ergebnis wurden bei fünf Experten moderate Interessenkonflikte festgestellt. Moderate Interessenkonflikte hatten eine Enthaltung bei allen thematisch relevanten Abstimmungen zur Folge, bzw. es fanden Doppelabstimmungen (zunächst ohne, dann mit den Betroffenen, anonyme Abstimmung) statt. Als schützende Faktoren vor Verzerrung werden darüber hinaus die interdisziplinäre, repräsentative Zusammensetzung der Leitliniengruppe sowie die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation eingeschätzt.

Die Beeinflussung durch Interessenkonflikte wurde weiter auch durch die formale zweistufige Konsensbildung und durch die Erstellung der interdisziplinären Arbeitsgruppen reduziert.

Weitere Details zur Konsensuskonferenz sind dem Leitlinienreport zu entnehmen.

Die Interessenerklärungen aller Beteiligten sind im Anhang des Leitlinienreports dargestellt.

## **2.3 Verbreitung und Implementierung**

### **2.3.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung**

Die Leitlinie wird neben der Zeitschrift für Gastroenterologie auf den Homepages der DGVS ([www.dgvs.de](http://www.dgvs.de)) und der AWMF ([www.awmf.de](http://www.awmf.de)) veröffentlicht. Eine englische Kurzversion der Leitlinie wird ebenfalls in der Zeitschrift für Gastroenterologie publiziert.

Nach Veröffentlichung der Leitlinie werden Kurzversionen erstellt, die sich zum einen an Allgemeinmediziner, Internisten und Pädiater und zum anderen an Patienten richten. Hier werden die praxisrelevanten Aspekte hervorgehoben und zusammengefasst und bei der Patienten-Version in patientenorientierter Sprache dargelegt. Zur Unterstützung der Sekundärverwertung und damit der Implementierung der Leitlinie werden hinzukommend diejenigen Leitlinienempfehlungen extrahiert, die sich als Grundlage für die Initiative „Gemeinsam Klug Entscheiden“ und für die Definition von Qualitätsindikatoren eignen. Darüber hinaus wird ein Abgleich mit dem Nationalen Kompetenzbasierten Lernzielkatalog (NKLM) und der Arzneimittelliste des IMPP erfolgen, um studienrelevante Inhalte besonders hervorzuheben

### **2.3.2 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren**

Die Gültigkeit beträgt fünf Jahre (November 2024, die letzte inhaltliche Bearbeitung erfolgte im November 2024), Gültigkeit bis 30. November 2029. Die Überarbeitung wird durch die Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert werden. Die Steuergruppe wird jährlich den Aktualisierungsbedarf der Leitlinie prüfen. Als Ansprechpartner steht Ihnen die DGVS Geschäftsstelle ([leitlinien@dgvs.de](mailto:leitlinien@dgvs.de)) zur Verfügung.

## 3 Redaktioneller Hinweis

### 3.1 Geschlechtsneutrale Formulierung

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen in diesem Dokument sind somit geschlechtsneutral zu verstehen.

### 3.2 Partizipative Entscheidungsfindung

Alle Empfehlungen der Leitlinie sind als Empfehlungen zu verstehen, die im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Ärzten und Patienten und ggf. den Angehörigen getroffen werden und umzusetzen sind.

### 3.3 Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten oder eine Spezialistin zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der DGVS mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der DGVS unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

# 1 Leitlinie – Diagnostik

## 1.1 Methodik und Qualitätsanforderung der serologischen Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf eine autoimmune Lebererkrankung ist die Bestimmung der quantitativen Immunglobuline (IgG, IgM, IgA) und der 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), sowie die Bestimmung von SLA/LP-Autoantikörpern mittels Immunoassay wesentlicher Bestandteil der Diagnostik. Ein ANA-Test auf HEp2-Zellen ist sensitiver, was zu (falsch) hohen Titern führen kann, kann aber für den Nachweis spezifischer Muster bei z.B. mit der primär biliären Cholangitis (PBC)-assoziierten Kernantikörpern (Autoantikörper gegen „multiple nuclear dots“ [sp100], Kernmembran [gp210 bzw. Lamin] und Zentromere [ACA]) verwendet werden<sup>2</sup>. Die Interpretation von Fluoreszenzmustern setzt ausreichende Erfahrung des Untersuchers voraus. Für bestimmte Spezifitäten können daher zusätzlich die in [Tabelle 5](#) genannten Verfahren eingesetzt werden.

Tabelle 5: Übersicht der bei Lebererkrankungen nachweisbaren Autoantikörper und ihre Nachweisverfahren

Antikörper	Initial-diagnostik	Weiterführende Diagnostik/ Bestätigungstest	Relevant für folgende Lebererkrankungen
ANA	IFT		AIH1 PBC PSC HBV, HCV Medikamentös-induzierte Hepatitis Fettlebererkrankung
SMA/anti-F-Aktin	IFT	ELISA, (WB)	AIH1
LKM-1	IFT	ELISA, WB	AIH2 HCV
SLA/LP	ELISA oder WB		AIH1
LC-1	IFT	WB oder Doppel-Ouchterlony Immundiffusion	AIH2 HCV
LKM-2	WB		Tienilinsäure-induzierte Hepatitis
LKM-3	WB	ELISA	AIH2 HCV HDV
LM	ELISA, WB		Dihydralazin-induzierte Hepatitis APS-1 Hepatitis
AMA	IFT	ELISA, WB, Hep2-IFT	PBC, Varianten-Syndrome

sp100, gp210, ACA	IFT auf HEP2-Zellen	ELISA	PBC-spezifische ANA
<b>Antikörper und serologische Verfahren mit bislang ungeklärter diagnostischer Relevanz</b>			
KHL 12 HK-1	ELISA, WB		PBC
GP2 IgA	IFT		PSC
PR3-ANCA	IFT	ELISA	PSC
Polyreaktives-IgG	HIP1R/BSA ELISA		AIH

**Legende:**  
 ACA, Antikörper gegen Zentromere; AIH, Autoimmune Hepatitis; AIH1, AIH Typ 1; AIH2, AIH Typ 2; AMA, antimitochondriale Antikörper; ANA, antinukleäre Antikörper; APS-1, autoimmun-polyglanduläres Syndrom 1; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; GP2, Glykoprotein-2; gp210, nukleäres Glykoprotein 210; HBV, chronische Hepatitis B; Hep2 Zelle, human epithelial cell line type 2; HCV, Hepatitis C Virus; HDV, Hepatitis D Virus; HIP1R/BSA, Human huntingtin-interacting protein 1-related protein/Bovines Serum; HK-1, Hexokinase 1; IFT, indirekter Immunfluoreszenztest; KLHL12, kelch-like-12; LC-1, Antikörper gegen Leberzytosol Protein Typ 1; LKM, Antikörper gegen Leber-Niere-Mikrosomen; LM, Antikörper gegen Leber- Mikrosomen; LP, Antikörper gegen Leber-Pankreas-Antigen; PBC, Primär Biliäre Cholangitis; PR3-ANCA, Serin Proteinase-3; PSC, Primär Sklerosierende Cholangitis; SLA, Antikörper gegen lösliches Leberantigen; SMA, Antikörper gegen glatte Muskulatur; WB, Western-blot; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay.

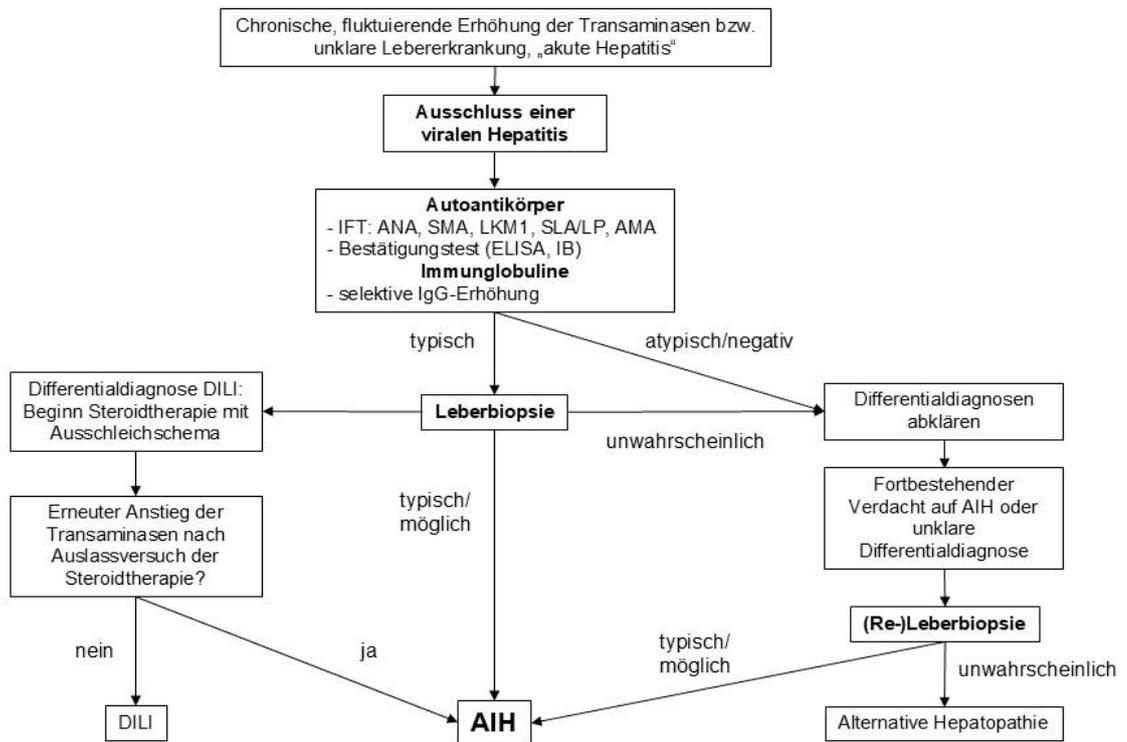


Abbildung 2: Flussdiagramm Diagnostik AIH

## 1.2 Serologische Diagnostik der Autoimmunen Hepatitis (AIH)

### Empfehlung 1.1 modifiziert 2023

Bei klinischem Verdacht auf eine AIH sollen initial quantitatives Immunglobulin G und folgende Auto-Antikörper bestimmt werden:

- Kerne (ANA)
- glatte Muskulatur (SMA)/Aktin
- Anti-SLA/LP Autoantikörper

**[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]**

**Sensitivität und Spezifität zur Diagnostik der AIH:** moderat ⊕⊕⊕⊖ Zhang et al. 2014<sup>3</sup>, Villalta et al. 2016<sup>4</sup>

**PICO-Frage:** Vergleich von Sensitivität und Spezifität von anti-SMA Antikörpern (IFT) vs. anti-F-Actin Antikörpern (ELISA) zur Diagnose der AIH

### Empfehlung 1.1A modifiziert 2023

Weiterhin sollen bei V.a. AIH folgende Auto-Antikörper bestimmt werden:

- Leber-Nieren-Mikrosomen (LKM1)
- Leber-Cytoplasma-Antikörper (LC1-Antikörper)

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Villalta et al. 2016<sup>4</sup>, EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis 2015<sup>5</sup>

### Empfehlung 1.1B modifiziert 2023

Bei Verdacht auf eine AIH bei Erwachsenen sollen initial weitere Auto-Antikörper getestet werden, um ein Varianten-Syndrom zu identifizieren. Dazu gehören:

- Mitochondrien (AMA)
- ANA mit Spezifität Sp100 und gp210

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis 2015<sup>5</sup>

### Hintergrund

Als Standard-Substrate zum Nachweis von Autoantikörpern bei autoimmuner Hepatitis (AIH) dienen unfixierte Kryostatschnitte von Rattengewebe (Magen, Leber, Niere). Kommerzielle Drei-Gewebe-schnitte sind von variabler Qualität, da sie aus Haltbarkeitsgründen fixiert werden (Aceton, Ethanol, Methanol), was zu höherem Hintergrund<sup>6</sup> und reduzierter Antigen- bzw. Epitopräsentation führen kann<sup>7</sup>. Bei Kindern und Jugendlichen kann auf eine Bestimmung von AMA verzichtet werden, da sich die PBC erst im Erwachsenenalter manifestiert. Titer bis 1:80 können bei Erwachsenen häufig auch ohne Autoimmunerkrankung auftreten, bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren Jahren können aber auch Titer ab 1:10 für anti-LKM-1 und 1:20 für ANA oder SMA pathologisch und damit klinisch relevant sein<sup>8</sup>. Wie bei anderen diagnostischen Assays auch besteht in Europa im Gegensatz zu den

USA keine Zulassungspflicht für diagnostische Tests, so dass erhebliche Qualitätsunterschiede der auf dem Markt befindlichen Diagnostika vorliegen können<sup>9</sup>.

Zusätzlich zur Bestimmung des IgG empfiehlt sich zur Abschätzung der selektiven Erhöhung initial auch eine Bestimmung von IgA und IgM, da auch eine unselektive Hypergammaglobulinämie vorliegen kann. Diese kann bei verschiedenen Erkrankungen, insbesondere aber auch bei jeder Form der Leberzirrhose auftreten und ist dann nicht AIH spezifisch.

**ANA** werden auf Rattengewebe gut erkannt und imponieren typischerweise mit einer homogenen Kernfluoreszenz, wobei auch granuläre Immunfluoreszenzmuster vorkommen. Ca. 30 - 50% der Patienten mit AIH sind ANA-positiv (mit oder ohne SMA/ anti-Aktin, s.u.)<sup>10</sup>. HEp2-Zellen werden bislang nicht für die Screening- Diagnostik der AIH empfohlen, obwohl sie wegen ihrer prominenten Zellkerne von Laboren bevorzugt werden. Um unspezifische Reaktionen bei dieser erhöhten Sensitivität zu vermeiden, sollten Seren auf HEp2-Zellen erst ab einer Verdünnung von 1:40 getestet werden<sup>11</sup>. Allerdings können selbst Titer von > 1:640 bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Infektionserkrankungen nicht selten als Ausdruck einer Aktivierung des natürlichen Immunsystems nachweisbar sein<sup>12</sup>. Eine ANA-Testung auf HEp2-Zellen kann, allerdings mit einem angepassten cut-off Titer von 1:160, ausreichende Sensitivität (75,4%) und Spezifität (73,6%) aufweisen<sup>2</sup>. Das Risiko eines falsch-positiven Ergebnis ist möglicherweise jedoch höher als bei der IFT an Gewebeschnitten. Zum Nachweis von spezifischen Kernautoantikörpern bei der PBC (gegen „multiple nuclear dots“, Kernmembran, Zentromere) ist die IFT an Einzelzellen (HEp2-Zellen) notwendig. Bei der AIH sind die ANA-Zielantigene heterogen und umfassen Kernchromatin, Histone und andere Kernproteine<sup>13-16</sup>. Ihre Zuordnung zu besonderen klinischen Verläufen der AIH ist unklar. Daher wird zurzeit eine weitergehende biochemische Differenzierung nicht empfohlen.

**Anti-SMA** finden sich bei über der Hälfte der Patienten mit der Diagnose einer AIH<sup>10, 14</sup>, bei ca. 36% treten sie ohne ANA auf. In der IFT auf Ratten-Kryostatschnitten reagieren sie mit glatter Muskulatur der Gefäße in Leber und Niere, mit der Lamina propria sowie der glatten Muskulatur des Magens. Bei 80% der anti-SMA-positiven Seren werden anti-F-Aktin-Autoantikörper nachgewiesen<sup>17, 18</sup>. Anti-Aktin-Antikörper vom IgG-Typ weisen eine hohe Spezifität für die AIH auf. Die IFT erlaubt im renalen Fluoreszenzmuster zusätzlich die Abgrenzung von Autoantikörpern gegen Vimentin, die nicht mit der AIH1 assoziiert sind<sup>19, 20</sup>. In einer Metaanalyse von 22 Studien lieferten ANA eine mäßige Sensitivität und Spezifität, während anti-SMA bei ebenfalls mäßiger Sensitivität eine höhere Spezifität ergaben<sup>3</sup>.

**Anti-LKM1** (liver/kidney-microsomal)-Autoantikörper sind mit der AIH2 assoziiert{Alvarez, 1999 #21;Gregorio, 1997 #22;Villalta, 2016 #4}. 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. Hier sind Verwechslungen bei nicht ausreichender Sorgfalt in der Befundung möglich. Autoantigen der anti-LKM1-Autoantikörper bei der AIH2 ist Cytochrom P450 (CYP) 2D6<sup>23-25</sup>, von dem mindestens 4 lineare Epitope bei der AIH2 bekannt sind<sup>26, 27</sup>. Daher konnten ELISA Tests zum Nachweis

von anti-LKM1-Antikörpern (Anti-CYP 2D6) entwickelt werden. Diese differenzieren zwischen anti-LKM1 und AMA und dienen als Bestätigungstest<sup>28</sup>. Anti-LKM-Autoantikörper finden sich bei einigen Patienten mit chronischer Hepatitis C<sup>29-31</sup>. Diese Antikörper unterscheiden sich aber in den erkannten Zielantigenen von anti-LKM1-Antikörpern bei der AIH<sup>32, 33</sup>.

Varianten der LKM-Autoantikörper sind z.B. LM-Antikörper mit einer isolierten Immunfluoreszenz der Leberzellen, nicht jedoch der anderen Organe. Ihr Zielantigen ist CYP 1A2; sie werden z.B. durch Dihydralazintherapie induziert<sup>34</sup> oder treten im Zusammenhang mit dem autoimmunen polyglandulären Syndrom (APS) 1 auf<sup>35</sup>. Anti-LKM2 sind LKM1-ähnliche Autoantikörper, die durch Tienilinsäure (nicht mehr im Handel) induziert wurden und gegen CYP 2C9 gerichtet sind<sup>36</sup>. Anti-LKM3 treten bei der Virushepatitis D und der AIH auf und sind gegen ein gemeinsames Epitop der UDP-Glucuronyltransferase 1A-Familie (UGT-1A) gerichtet<sup>37-39</sup>. Anti-LKM3-Autoantikörper wurden auch bei chronischer Virushepatitis C beobachtet<sup>40</sup>.

**Anti-LC1** (Leber-Cytoplasma)-Autoantikörper sind gegen Epitope der Formiminotransferase Cyclodeaminase (FTCD)<sup>41, 42</sup> gerichtet und können durch IFT auf Kryostatgewebeschnitten durch die Anfärbung der Leberzellen unter Aussparung der zentrilobulären Bereiche detektiert werden, wobei gleichzeitig vorhandene anti-LKM diese Immunfluoreszenz überdecken. Anti-LC1 können dann durch Doppel-Ouchterlony-Immendiffusion mit einem positiven Referenzserum oder im Westernblot von LKM1-Antikörpern unterschieden werden<sup>43, 44</sup>. Anti-LC1-Autoantikörper werden allein oder in Kombination mit anti-LKM1-Autoantikörpern bei der AIH2 gefunden{Abuaf, 1992 #45;Lenzi, 1995 #46;Villalta, 2016 #4}, in seltenen Fällen auch bei chronischer Hepatitis C und AIH1<sup>44</sup>. Ihr alleiniger Nachweis bei einem Patienten mit chronischer Hepatitis und dem Ausschluss einer alternativen Genese erlaubt die Diagnose einer AIH2.

**Anti-SLA/LP** (soluble liver/liver-pancreas-antigen) binden ein zytosolisches Protein, das unabhängig von 3 Gruppen als Autoantigen bei der AIH beschrieben wurde<sup>10, 47-49</sup>, aber inzwischen als UGA-tRNA-Suppressor-assoziiertes Protein (tRNA(Ser)Sec) identifiziert ist<sup>50-52</sup>. Anti-SLA/LP finden sich bei circa 10% der AIH-Patienten als einzige Autoantikörper, häufig aber in Kombination mit ANA und anti-SMA<sup>53-55</sup>. Anti-SLA/LP-Antikörper weisen die höchste Krankheitsspezifität bei der AIH auf und können nicht mittels IFT detektiert werden, sondern nur mittels ELISA oder Immunoblot<sup>56</sup>.

### 1.3 Weitere Auto-AK und neue Testmethoden bei der AIH

Bei negativem Autoantikörperbefund und fortgesetztem AIH-Verdacht kann auf Antikörper gegen neutrophile Granulozyten (pANCA, pANNA) und Asialoglycoproteinrezeptor (ASGPR) getestet werden. Antikörper gegen Neutrophile (antinukleäre neutrophile Antikörper mit perinukleärem Muster [pANNA] oder häufiger antineutrophile cytoplasmatische Antikörper mit perinukleärem Muster [pANCA]) werden bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, primär sklerosierender Cholangitis (PSC) und auch bei der AIH beobachtet<sup>57-61</sup>. Ihr Stellenwert bei der Diagnose der AIH ist bislang unklar. Ein neuer diagnostischer Ansatz stellt die Untersuchung auf polyreaktives-Immunglobulin G dar. Hierzu wird polyreaktives IgG durch die Reaktivität gegen humanes Huntingtin-interagierendes Protein 1-verwandtes Protein im ELISA (HIP1R/BSA) quantifiziert. Für die Reaktivität gegen HIP1R/BSA wurde eine höhere Spezifität

für die Diagnose einer AIH als die klassischen ANA und anti-SMA beschrieben<sup>62</sup>. Hier müssen weitere Studien abgewartet werden.

#### 1.4 Serologische Klassifikation der AIH

Je nach Autoantikörperprofil kann zu diagnostischen Zwecken eine AIH vom Typ 1 (AIH1) mit Nachweis von ANA, anti-SMA/anti-Aktin- und/oder anti-SLA/LP-Antikörpern und eine AIH vom Typ 2 (AIH2) mit Nachweis von anti-LKM1-, anti-LC1- und/oder anti-LKM3-Antikörpern unterschieden werden<sup>4</sup>.

Ursprünglich wurde die anti-SLA/LP-positive AIH als eigene Subgruppe (AIH3) klassifiziert, da bei circa 10% der AIH-Patienten die anti-SLA/LP-Antikörper ohne ANA oder anti-SMA/anti-Aktin-Antikörper vorkommen. International ist derzeit die Unterscheidung in AIH1 und AIH2 gebräuchlicher, wobei anti-SLA/LP-positive Fälle als Variante der AIH1 betrachtet werden<sup>63</sup>. Der Nachweis von anti-SLA/LP-Autoantikörpern wurde mit einer aggressiveren Form der AIH1 assoziiert<sup>52, 63, 64</sup>, während andere Autoren keine wesentlichen Unterschiede für den klinischen Verlauf berichteten<sup>53-55</sup>. AIH2-Patienten sind jünger und weisen möglicherweise einen gegenüber der AIH1 aggressiveren Krankheitsverlauf auf<sup>21, 22</sup>.

Die Diagnose der AIH kann auch ohne positiven Nachweis von Autoantikörpern erfolgen, solche Verläufe sind jedoch eine Seltenheit. Insbesondere bei akuten Präsentationen der AIH können Autoantikörper und IgG-Erhöhung fehlen und erst im Verlauf nachgewiesen werden.

#### 1.5 Besonderheiten der serologischen Diagnostik der AIH im Kindes- und Jugendalter

Die AIH1 im Kindes- und Jugendalter stellt 2/3 der pädiatrischen Fälle und ist gekennzeichnet durch den Nachweis von ANA und anti-SMA-Antikörpern. Mindestens einer dieser Antikörper lässt sich bei fast allen Fällen in dieser Altersgruppe nachweisen. Die typische IgG-Erhöhung fehlt in 15% der Fälle. pANCA sind in bis zu 45% der Fälle positiv<sup>8</sup>. Die AIH2 liegt bei circa 1/3 der Patienten im Kindes- und Jugendalter vor und ist anti-LKM1 und anti-LC1-positiv<sup>8</sup>. Der Nachweis von anti-SLA/LP-Antikörpern bei AIH-Patienten im Kindes- und Jugendalter ist mit einem schwereren Krankheitsverlauf und einer höheren Rezidivrate assoziiert. Generell sind bei Kindern und Jugendlichen bereits niedrigere Autoantikörpertiter relevant für die Diagnose einer AIH und zwar ANA und SMA >1:20 und LKM1 >1:10.

#### 1.6 Histopathologische Diagnose der AIH

##### Empfehlung 1.2

modifiziert 2023

Zur Sicherung der Diagnose soll sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen eine Leberbiopsie durchgeführt werden. Der Nachweis von Autoantikörpern ist für die Diagnose nicht ausreichend.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, Konsens]**

**Literatur:** Mack et al. 2020<sup>65</sup>, Mieli-Vergani et al. 2018<sup>8</sup>, Lohse et al. 2022<sup>66</sup>

##### Empfehlung 1.3

modifiziert 2023

Die Biopsie sollte bestmöglich vor Einleitung der Therapie erfolgen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]**

**Literatur:** Covelli et al. 2021<sup>67</sup>

## Hintergrund

Die revidierten<sup>21</sup> und auch die vereinfachten Diagnosekriterien der Internationalen AIH Studiengruppe (IAIHG)<sup>68</sup> und die Konsensusempfehlungen der Internationalen AIH Pathology Group<sup>66</sup> beinhalten die Leberhistologie als unabdingbaren Bestandteil der Diagnosestellung (*Abbildung 2*), da eine Erhöhung von IgG und Autoantikörpern auch bei anderen Erkrankungen auftreten können<sup>65, 69</sup>. Die Histologiegewinnung kann perkutan oder minilaparoskopisch erfolgen<sup>70, 71</sup>. Bei fulminanter Hepatitis, eingeschränkter Gerinnung und Thrombozytopenie ist eine transjuguläre oder minilaparoskopische Biopsie zu erwägen<sup>72, 73</sup>. Nach eingeleiteter Therapie gilt die Aussagekraft der Histologie für die Diagnose einer AIH als möglicherweise eingeschränkt, weshalb die Biopsie vorzugsweise vor Therapiebeginn erfolgt<sup>67</sup>. Die Durchführung und Auswertung einer Biopsie dürfen aber bei klinischem Verdacht auf eine AIH mit akuter Präsentation die Einleitung einer Therapie nicht verzögern<sup>65</sup>.

Um die Qualität der histologischen Begutachtung zu gewährleisten, wird für Leberbiopsien eine Mindestlänge von 1,5cm gefordert, wobei längere Biopsien (> 2,5cm) weitere Vorteile bieten, insbesondere zur Beurteilung des Schweregrades einer Fibrose. Eine repräsentative Leberbiopsiestanze erfordert mindestens 10 Portalfelder<sup>66</sup>.

Bei der chronischen Manifestation der AIH finden sich folgende charakteristische, aber keinesfalls krankheitsspezifische morphologische Befunde, deren Ausprägung im Krankheitsverlauf variiert<sup>66, 74, 75</sup>:

- Interface-Hepatitis
- panazinäre Entzündung
- lymphoplasmazelluläres Entzündungsinfiltrat
- Degeneration der Hepatozyten
- Emperipoese
- Rosettierung
- hyaline Globuli in den Kupferzellen
- zentrolobuläre Nekrosen und Regenerationsphänomene
- portale Fibrose
- (sekundäre) Cholangitis
- hepatogene Riesenzellen

Bei der akuten Erstmanifestation einer AIH finden sich oft perivenuläre Nekrosen und eine lobuläre Entzündung. Eine Interface-Hepatitis ist typischerweise nachweisbar. Es finden sich ein lymphozytäres oder lymphoplasmazelluläres Infiltrat in den Portalfeldern mit Überschreiten der Grenzlamelle und Übergreifen auf das Läppchen, und es zeigen sich auch Einzelzell- bzw. Gruppennekrosen. Auch eine panazinäre Hepatitis als Ausdruck einer starken Entzündungsaktivität mit konfluierenden oder multiazinären Nekrosen kann beobachtet werden, insbesondere bei einer akuten Manifestation der AIH. Ein plasmazellreiches Infiltrat mit IgG-positiven Plasmazellen an der Grenzzone (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 die Diagnose<sup>76</sup>.

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 Gallenkanalikuluss) charakterisiert sind. Duktiläre Prolifere (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<sup>76</sup>. Als Emperipoese wird das Einwandern von Lymphozyten und Plasmazellen in Hepatozyten bezeichnet und kann bei der AIH beobachtet werden, aber auch bei anderen Lebererkrankungen.

Die neueren Konsensusempfehlungen der International AIH Pathology Group<sup>66</sup> bewerten eine AIH als wahrscheinlich, wenn eine vorwiegend portale lymphoplasmazelluläre Hepatitis mit mehr als milder Grenzzonenhepatitis oder eine mehr als milde lobuläre Hepatitis ohne Charakteristika anderer Lebererkrankungen vorliegt. Zusätzlich können bei der lobulären Hepatitis Kriterien wie zentrolobuläre Nekroinflammation, Grenzzonenhepatitis, sowie portale Fibrose die Diagnose einer AIH stützen. Emperipoese und hepatozelluläre Rosetten, früher Bestandteil der Diagnosekriterien, werden nicht mehr als AIH-spezifisch erachtet, da sie unspezifisch die Schädigung und Regeneration von Leberzellen im Zusammenhang mit einer schweren Leberzellschädigung widerspiegeln<sup>66, 77</sup>.

Die Biopsie dient neben der Diagnostik auch zur Beurteilung der entzündlichen Aktivität und der Fibrose (Grading und Staging). Da eine AIH-spezifische Klassifikation fehlt, wird meist eine Klassifikation für virale Hepatitiden angewendet (z.B. modifizierter Hepatitis-Aktivitätsindex nach Ishak, mHAI (max. 18 Punkte)<sup>78</sup>. Unabhängig von Manifestationsalter und klinischer Präsentation liegt bei ca. 1/3 aller AIH-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein zirrhotischer Umbau vor.

Wichtige histologische Differenzialdiagnosen der AIH stellen der Morbus Wilson und medikamentös-induzierte Leberschädigungen dar, da eine histologische Abgrenzung dieser Entitäten schwierig bzw. eventuell gar nicht möglich ist<sup>79, 80</sup>.

## 1.7 Diagnostische Scores für die AIH

Aufgrund fehlender spezifischer diagnostischer Einzeltests sind diagnostische Scores für die Diagnose einer AIH notwendig und hilfreich. Am etabliertesten sind der Diagnosescore der IAIHG von 1993<sup>81</sup> mit Überarbeitung von 1999<sup>21</sup> und der vereinfachte Score von 2008<sup>68</sup> mit ergänzenden Kommentaren bezüglich der Serologie von 2021<sup>2, 21, 68</sup> und der Histologie von 2022<sup>66</sup>. Enthalten sind laborchemische, serologische und histologische Charakteristika der AIH, der Ausschluss von relevanten Differentialdiagnosen und teilweise klinische Aspekte. Der vereinfachte Score<sup>68</sup> hat eine bessere Spezifität und Gesamtgenauigkeit (92% vs. 82%) als der IAIHG Score<sup>21</sup>, hat aber auch eine geringere Sensitivität (95% vs. 100%)<sup>21, 68, 82</sup>. Zu bedenken gilt bei beiden Scores, dass diese für die chronische Manifestation der AIH entwickelt wurden und nicht für die akute Manifestation validiert wurden. Hilfreich sind die Scores auch bei der Diagnose der AIH im Kindes- und Jugendalter, sind aber nicht ausreichend validiert für diese Altersgruppe<sup>83</sup>. Der vereinfachte AIH-Score ist bei Anpassung der Autoantikörpertiterhöhen mit hoher Sensitivität und Spezifität bei der AIH im Kindes- und Jugendalter einsetzbar. Statt IgG können bei Kindern und Jugendlichen auch die Gesamt-Gammaglobuline verwendet werden.

Tabelle 6: Update der serologischen Kriterien [Galaski 2021]<sup>2</sup> vom vereinfachten Diagnosescore [Hennes 2008]<sup>68</sup> der AIH

Kriterium	Grenzwert	Punkte
ANA oder SMA/F-Aktin	Positiv <sup>1</sup>	1
ANA oder SMA/F-Aktin	Stark positiv <sup>2</sup>	
Oder anti-LKM	≥ 1:40	2
Oder anti-SLA/LP	Positiv	
IgG	> oberhalb des Normbereichs	1
	> 1,1fach oberhalb des Normbereichs	2
Leberhistologie	Vereinbar mit AIH	1
	Typisch für AIH	2
Ausschluss Virushepatitis	erfolgt	2
		≥6: mögliche AIH ≥7: definitive AIH
<b>Legende:</b> <sup>1</sup> IFT: ≥1:40 wenn Bestimmung anhand von Gewebeschnitten, ≥1:80 oder 1:160 für ANA wenn Bestimmung anhand von HEp-2 Zellen, abhängig von lokalen Standards, ELISA anhand von lokal validierten Grenzwerten <sup>2</sup> IFT: ≥1:80 wenn Bestimmung anhand von Gewebeschnitten, ≥1:160 oder 1:320 für ANA wenn Bestimmung anhand von HEp-2 Zellen, abhängig von lokalen Standards, ELISA anhand von lokal validierten Grenzwerten Wenn eine ELISA-basierte Bestimmung der Autoantikörper negativ verbleibt trotz klinischem Verdacht auf eine AIH, sollte eine IFT durchgeführt werden ANA, antinukleäre Antikörper; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; Hep2 Zelle, human epithelial cell line type 2; IFT, indirekter Immunfluoreszenztest; LKM, Antikörper gegen Leber-Niere-Mikrosomen; LP, Antikörper gegen Leber-Pankreas-Antigen; SLA, Antikörper gegen lösliches Leberantigen; SMA, Antikörper gegen glatte Muskulatur		

### 1.8 Diagnostik der primär biliären Cholangitis (PBC)

#### Empfehlung 1.4

modifiziert 2023

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

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

**Diagnostische Genauigkeit von AMA:** moderat ⊕⊕⊕⊖ Hu et al. 2014<sup>84</sup>

**PICO-Frage:** Vergleich ANA mit nuclear dots vs. AMA

#### Empfehlung 1.5

modifiziert 2023

Beim Fehlen von AMA und klinischem PBC-Verdacht sollen antinukleäre Antikörper gegen sp100 und gp210 getestet werden.

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

**Diagnostische Genauigkeit von ANA (sp100):** moderat ⊕⊕⊕⊖ Zhang et al. 2019<sup>85</sup>

**PICO-Frage:** Vergleich ANA mit nuclear dots vs. AMA

### Hintergrund

#### Antimitochondriale Antikörper (AMA)

Die Diagnose einer PBC wird bei der überwiegenden Mehrheit der Fälle gestellt anhand einer chronischen Erhöhung der laborchemischen Cholestasemarkere und einer typischen Serologie (*Abbildung 3*). 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<sup>86, 87</sup> und nur bei < 5% der PBC-Patienten fehlen<sup>88</sup> (*Abbildung 3*). Niedrigtitrige AMA können auch im Rahmen rheumatologischer Screening-Untersuchungen und bei anderen Autoimmunerkrankungen detektiert werden. Der AMA-Nachweis kann der klinischen Manifestation einer PBC vorausgehen<sup>9, 86, 87, 89, 90</sup>.

PBC-spezifische AMA werden aus historischen Gründen als Anti-M2 bezeichnet<sup>86</sup>, was sich auf die fünf Antigen determinanten bezieht<sup>91</sup>, die seit 1987 als molekulare Untereinheiten des alpha-Ketosäuredehydrogenase-Komplexes definiert sind<sup>87, 92</sup>. 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-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)<sup>93, 94</sup>.

AMA werden traditionell mittels IFT am 3-Gewebeschnitt der Ratte oder Maus (Leber, Niere, Magen) untersucht und zum Nachweis der Antikörper durch einen Bestätigungstest mit den Zielantigenen PDC-E2, OADC-E2 und BCOADC-E2 (alte Nomenklatur: M2) abgesichert<sup>95</sup>. Sensitivität und Spezifität der IFT liegen bei ca. 80% bzw. 90%, wobei der Titerhöhe keine diagnostische Bedeutung zukommt.

Obwohl eine mitochondriale Immunfluoreszenz auch auf HEp2-Zellen erkannt werden kann, ist die Spezifität für die Diagnose einer PBC gering. Der Einsatz von HEp2-Zellen bietet allerdings die Möglichkeit der Erkennung zusätzlicher Fluoreszenzmuster, die für andere PBC-relevante Antikörper typisch sind (z.B. nuclear dots/sp100-Antikörper, nuclear rim/Lamin-B-Rezeptor-Antikörper)<sup>9</sup>.

Da die Erkennung spezifischer Fluoreszenzmuster subjektiv ist und Erfahrung erfordert, werden heute in der Regel ELISA mit rekombinanten Proteinen der drei Zielantigene PDC-E2, OADC-E2 und BCOADC-E2 als Bestätigungstest 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, benötigt der zuverlässige Nachweis im ELISA die Verwendung beider Antigene. Die Bezeichnung ‚Anti-M2‘ umfasst über Anti-PDC-E2 hinaus Autoantikörper gegen alle Untereinheiten<sup>91, 96</sup>. 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 Bedeutung von nachgewiesenen AMA ohne Hinweise für eine Lebererkrankung ist unklar. In der Literatur findet sich die Expertenmeinung bei positivem AMA-Nachweis jährliche Kontrollen inklusive der Bestimmung der Cholestaseparameter durchzuführen, um die Entwicklung einer klinisch manifesten PBC frühzeitig zu erkennen<sup>96</sup>. Bei vielen Patienten liegt zum Zeitpunkt der Erstmanifestation eine Erhöhung von IgM vor. Eine Erhöhung von IgG weist auf ein Variantensyndrom mit einer AIH hin.

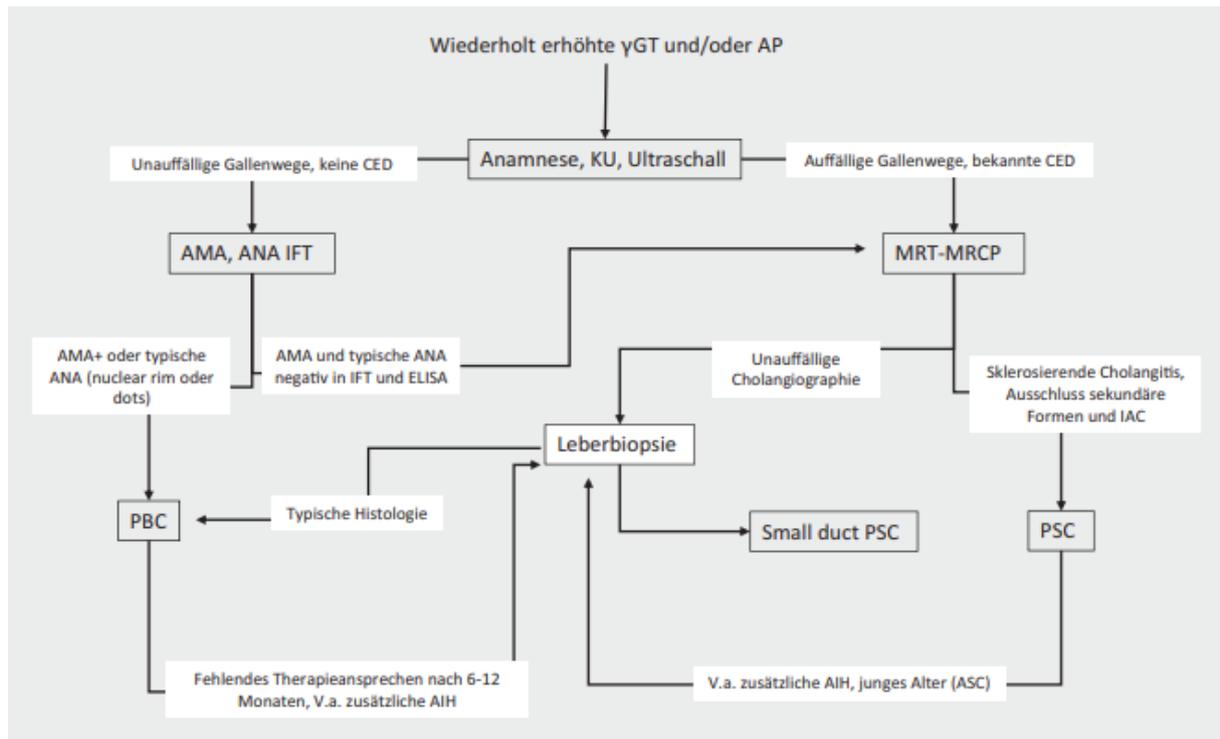


Abbildung 3: Flussdiagramm Diagnostik der cholestatischen autoimmunen Lebererkrankungen PBC und PSC

### Serologie der AMA-negativen PBC

Bei klinischem und/oder histologischem Verdacht auf eine PBC ohne AMA-Nachweis erfolgt eine Testung auf PBC-spezifische ANA mittels IFT auf HEp2-Zellen, die ein spezifisches punktförmiges („multiple nuclear dots“) Muster oder eine ringförmige Kernfluoreszenz zeigen<sup>97, 98</sup>. Als Zielantigene PBC-spezifischer ANA wurden sp100, gp210 und der Lamin-B-Rezeptor identifiziert,<sup>99-101</sup> die im ELISA getestet werden können<sup>102, 103</sup>. Die Antikörper werden bei 30 - 50% der AMA-negativen Patienten gefunden. Anti-gp120-Antikörper scheinen mit einem ungünstigen Verlauf der PBC assoziiert zu sein<sup>103-105</sup>. Eine Metaanalyse aus 11 Studien ergab gepoolte Sensitivitäten für anti-gp210 und anti-sp100 von 23% bzw. 25%, sowie Spezifitäten von 99% bzw. 97%<sup>85</sup>. Diese Ergebnisse konnten durch eine weitere Metaanalyse bestätigt werden<sup>105</sup>. Eine weitere Studie konnte zeigen, dass die Sensitivität durch die Verwendung von ELISA im Gegensatz zur IFT verbessert werden kann<sup>106</sup>. Mit Hilfe humaner rekombinanter Protein-Mikroassays konnten zwei neue PBC-Autoantigene bei AMA-negativen PBC-Patienten beschrieben werden, kelch-like 12 (KLHL12) und Hexokinase (HK1), welche die Diagnose einer AMA-negativen PBC unterstützen können<sup>9, 106, 107</sup>.

### Histopathologische Diagnose der PBC

Die histologischen Veränderungen einer PBC beinhalten eine portale Entzündung mit Destruktion der kleinen intrahepatischen Gallenwege im Sinne florider Gangläsionen<sup>108-111</sup>. Koronal angeordnete lymphozytäre Infiltrate (CD4 und CD8-positive T-Lymphozyten) in Nachbarschaft der Gallenwege mit Ausbildung einer epitheloidzellig granulomatösen Reaktion sind typisch. Die Gallenwegsepithelien können degenerative Veränderungen aufweisen. Plasmazellinfiltrate können vorkommen<sup>112</sup>. Das Vorkommen typischer histologischer Veränderungen ist in der Leber oft segmental, d.h. heterogen ausgeprägt, so

dass in einer Leberbiopsie die Diagnose erschwert sein kann und ggf. das Leberbiopsiematerial in Schnittstufen aufgearbeitet werden muss. Auf repräsentatives Leberbiopsiematerial ist zu achten (mind. 10 Portalfelder, s.o.). In späten Stadien kommt es bei der PBC zu einer Reduktion bis hin zum Verlust kleiner Gallengangsepithelien<sup>113</sup> und zu fortschreitender Fibrose bis hin zu einer Leberzirrhose, deren Ausmaß nach Scheuer und Ludwig in Stufen eingeteilt werden kann<sup>108, 114, 115</sup>. Eine CK7- oder CK19-Färbung kann ergänzend die Schädigung sowie später den Verlust von Gallengangsepithelien mit duktilärer Metaplasie periportal Hepatozyten als Korrelat einer extraazinären Cholestase darstellen<sup>116, 117</sup>, und damit zur Befundeinordnung auch in Abwesenheit anderer typischer Veränderungen beitragen.

### 1.9 Serologische Diagnostik der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC)

#### Empfehlung 1.6

modifiziert 2023

Die Bestimmung des Serum-IgG4 Spiegels sollte bei jedem Patienten mit einer PSC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erfolgen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Boonstra et al. 2014<sup>118</sup>

#### Hintergrund

Bei der PSC werden verschiedene unspezifische Autoantikörper nachgewiesen, insbesondere ANA in 8 - 77% und SMA in bis zu 83% der Fälle<sup>16, 119</sup>. pANCA werden bei 26 - 96% der PSC-Patienten gefunden<sup>57, 59, 61</sup>, sind aber keine spezifischen Marker für die Diagnose einer PSC. Sie gehören nicht zur Initialdiagnostik der PSC und werden in der IFT an humanen Granulozyten nachgewiesen.

Antikörper gegen die Serin Proteinase-3 (PR3) stellen eine Unterform der c-ANCA dar. Anti-PR3-ANCA wurden bei der PSC mit schlechter Leberfunktion, Überleben und der Entstehung von Cholangiokarzinomen (CCA) in Verbindung gebracht<sup>120</sup>. Weiterhin wurden Anti-Glykoprotein (GP) Ig-A-Antikörper, die eigentlich mit einem schweren Verlauf von Morbus Crohn assoziiert sind, bei 46,5 - 71,5% der PSC-Patienten nachgewiesen. Sie sind mit einem Befall der großen Gallengänge, der Entstehung von CCA und erhöhter Mortalität assoziiert<sup>121</sup>.

Bei 10% - 15% der PSC-Patienten kann ein erhöhtes IgG4, auch ohne vorliegende IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC), nachgewiesen werden. Typisch für eine IAC sind IgG4 Spiegel > 4 x ULN<sup>118</sup>.

#### Histologische Diagnostik der PSC

Die typische histopathologische Veränderung der Leber bei einer PSC ist die Fibroobliteration der Gallenwege mit zwiebelschalenartiger, periduktal akzentuierter Fibrose der zumeist mittelgroßen bis großen Gallenwege, oft verbunden mit Degeneration oder Atrophie der Gallengangsepithelien, sowie in späteren Stadien Gallengangsverlust und Vernarbung<sup>122-124</sup>. Entzündliche Infiltrate können vorkommen, sind jedoch nicht diagnostisch verwertbar. Zur Darstellung des Gallengangsschadens kann eine PAS-Färbung sowie eine CK7-Immunhistochemie zur ergänzenden histopathologischen Diagnostik eingesetzt werden. Die Stadieneinteilung der PSC folgt dem Schema der PBC<sup>108, 114, 125, 126</sup>.

Der Stellenwert der histologischen Diagnostik der PSC (*Abbildung 3*) ist beschränkt auf den Verdacht einer small-duct PSC bei unauffälligen Gallenwegen in der Cholangiographie (5 - 10% der Patienten),

die Abgrenzung gegenüber einer IAC, den Nachweis einer zusätzlichen anderen relevanten Lebererkrankung (beispielsweise zusätzliche Fettleber) oder eines Varianten Syndroms mit der AIH, die Stadiengruppierung sowie der Diagnostik von Epitheldysplasien, eines invasiven Karzinoms oder von Herdbefunden<sup>127, 128</sup>.

### Differentialdiagnose einer IgG4-assoziierten Cholangiopathie (IAC)

Eine IAC stellt als biliäre Manifestation einer systemischen IgG4-assoziierten Erkrankung eine relevante Differentialdiagnose einer PSC dar<sup>129-132</sup>. Serologisch sind hohe IgG4-Spiegel charakteristisch, jedoch nicht spezifisch, da eine Erhöhung von IgG4 zwar in > 80% der Fälle einer IAC, aber auch in 10 - 20% der PSC-Patienten auftreten kann<sup>131, 133, 134</sup>. Circa 10 - 20% der Patienten mit IgG4-assoziiierter Cholangitis zeigen keine Erhöhung von IgG4 im Serum. Eine Assoziation mit einer autoimmunen Pankreatitis ist häufig und abklärungsbedürftig, daneben kann eine Assoziation mit Sialadenitis, Dacryoadenitis, retroperitonealer Fibrose und interstitieller Nephritis vorkommen. Die Cholangiographie und die Wirksamkeit einer Kortikosteroidtherapie sind hilfreich für die Diagnosestellung<sup>135, 136, 137</sup>.

Histologisch charakteristisch ist eine „storiforme“ sklerosierende Fibrose der Gallenwege mit obliterativer Phlebitis und Perineuritis mit plasmazellreichem Infiltrat mit IgG4-Positivität (diagnostisch > 10 IgG4-positive Plasmazellen / high power field (HPF) in Biopsien, > 50 IgG4-positive Plasmazellen in Operationspräparaten, Ratio IgG4+ /IgG+ Plasmazellen > 40%)<sup>136</sup>. Im Gegensatz zur PSC ist eine Duktopenie nicht typisch. Die IgG4-assoziierte Cholangitis befällt in bis zu 30% der Fälle die kleinen Gallenwege, und kommt damit auch in Leberbiopsien peripheren Leberparenchyms zur Darstellung. Eine inflammatorische pseudotumoröse Reaktion kann im Verlauf entstehen, so dass klinisch die Differentialdiagnose zu einem CCA besteht<sup>138</sup>.

#### Empfehlung 1.7

neu 2023

Auf das Vorliegen anderer, mit der AIH und PBC assoziierter Autoimmunerkrankungen sollte geachtet und beim klinischen Verdacht getestet werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Watt et al. 2004<sup>139</sup>, Marasini et al. 2001<sup>140</sup>, Paredes et al. 2014<sup>141</sup>, Wang et al. 2013<sup>142</sup>, Callichurn et al. 2021<sup>143</sup>

#### Hintergrund

Die AIH und PBC treten gehäuft mit anderen autoimmunen Erkrankungen auf<sup>139, 140</sup>. Schilddrüsenerkrankungen und rheumatische Erkrankungen finden sich häufiger bei älteren Patienten mit AIH oder PBC, während chronisch entzündliche Darmerkrankungen häufiger bei jüngeren Patienten mit PSC auftreten. Andere mit der AIH assoziierte Erkrankungen sind u.a. die Zöliakie, der systemische Lupus erythematodes und das Sjögren Syndrom<sup>141</sup>. Am häufigsten ist die AIH mit der Hashimoto Thyreoiditis assoziiert. Ein regelmäßiges Screening mittels TSH erscheint deshalb sinnvoll. Das Screening umfasst eine Testung bei Diagnosestellung der autoimmunen Lebererkrankung und danach alle 1 - 2 Jahre. Die Häufigkeit einer Assoziation mit einer anderen Autoimmunerkrankungen wird in der Literatur unterschiedlich angegeben, ist aber deutlich geringer als für die Hashimoto-Thyreoiditis.

Die AIH im Kindes- und Jugendalter ist noch häufiger als die AIH im Erwachsenenalter mit anderen immunvermittelten Erkrankungen assoziiert. Eine Assoziation mit einer CED findet sich bei der AIH1 im Kindes- und Jugendalter in 20% und bei der AIH2 in 12%. In 40% der AIH im Kindes- und Jugendalter ist die Familienanamnese positiv für Autoimmunerkrankungen.

22 - 46% der Patienten mit AIH1, 20 - 34% mit AIH2 und bis zu 60% der Patienten mit PBC leiden an extrahepatischen Manifestationen (Tabelle 7). Weitere primär immunologische Erkrankungen, die molekulargenetisch diagnostisch gesichert werden sollten, können insbesondere in pädiatrischen Fällen mit einer AIH einhergehen<sup>144-149</sup>. Wesentliche assoziierte Erkrankungen können bereits mit wenigen Parametern ausgeschlossen werden: Calprotectin im Stuhl, Urinprotein, TSH, fT4, IgA, anti-Transglutaminase IgA, HbA1c, Blutzucker, Gallensäuren, LDH, Haptoglobin.

Tabelle 7: Mögliche assoziierte Autoimmunerkrankungen bei AIH und PBC

Assoziierte Erkrankungen	AIH		PBC	
	Häufigkeit (Ref.)			
Autoimmun-Thyreoiditis	10 - 45,8%	150-153	0,2 - 22%	154-160
Colitis ulcerosa	1 - 8%	152, 153, 159, 161	0 - 1%	157, 159
Rheumatoide Arthritis	2 - 9%	151, 152, 159, 160, 162	1 - 17%	139, 140, 154-157, 160, 162
Sjögren-Syndrom	1 - 15%	141, 151, 152, 159, 160, 162, 163	3 - 36%	139, 140, 142, 154-157, 160, 162
Zöliakie	1 - 12%	151 152, 159, 160, 162	1 - 14%	143, 154, 157, 159, 160, 162, 163
Systemischer Lupus erythematodes	1 - 13%	141, 151, 153, 162, 164	0,4 - 2,2%	139, 140, 154, 156, 157, 162
Diabetes mellitus Typ I	1 - 9%	152, 153, 160	4%	142, 160
Multiple Sklerose	1%	151, 152		Case reports
Polymyalgia rheumatica	1%	152		Case reports
Vitiligo	2%	152, 153		Case reports
PBC	4 - 14%	160, 162, 165		-
PSC	2 - 8%	165-167		Case reports
AIH	-	-	1 - 6%	156, 160, 162, 168
Mixed connective tissue disease	2,5%	151	0 - 1%	139, 140
Psoriasis	1,1 - 3%	153, 162	1,3 - 1,5%	157, 162
Raynaud Syndrom			18%	154
Sklerodermie/	0 - 1%	159, 162	3 - 12%	139, 140, 157, 159, 162

Limitierte systemische Sklerose				
Vaskulitis	3 - 10%	159	0 - 2%	154, 159
Polymyositis			0 - 3%	139, 140, 142

### 1.10 Vitamin D Mangel und Osteoporose

#### Empfehlung 1.8A

modifiziert 2023

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

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Compston et al. 2017<sup>169</sup>, Qaseem et al. 2023<sup>170</sup>, Dachverband Osteologie e.V. 2017<sup>171</sup>

#### Empfehlung 1.8B

neu 2023

Ein Vitamin-D-Mangel bei pädiatrischen Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen soll ausgeglichen werden.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Compston et al. 2017<sup>169</sup>, Qaseem et al. 2023<sup>170</sup>, Dachverband Osteologie e.V. 2017<sup>171</sup>

#### Hintergrund

Kortikosteroide können eine Osteoporose aggravieren. Bislang fehlen ausreichende Daten zur Osteoporoseentstehung unter der Steroidtherapie bei AIH. Die Leitlinie des Dachverbandes Osteologie (DVO; S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern“ von 2017, AWMF-Register-Nr: 183 - 001, Leitlinie des Dachverbandes der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DdDWOG) e.V. [https://dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017\\_end.pdf](https://dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017_end.pdf); kurz „DVO-Leitlinie“)<sup>171</sup> spezifiziert die Notwendigkeit einer Osteoporoseprophylaxe mit Vitamin D unter Glukokortikoidtherapie je nach individuellem Frakturrisiko und Ergebnis der Osteodensitometrie und sieht eine Notwendigkeit vorrangig bei postmenopausalen Frauen und älteren Männern. Weitere Risikofaktoren werden durch die DVO-Leitlinie spezifiziert. Eine Behandlung jüngerer Personen ist nicht durch Daten gestützt. Eine Prophylaxe mit Vitamin D und ggf. Calcium wird bei einer länger als drei Monate dauernder Glukokortikoidtherapie und bei einer Tagesdosis  $\geq 7,5$  mg Predniso(lo)n empfohlen. Bei chronisch leberkranken Kindern liegt der Zielspiegel für eine Substitution mit Vitamin D als Cholecalciferol (Vitamin D<sub>3</sub>) mit  $> 50$  nmol/L OH-Vitamin D höher als bei Erwachsenen. Bei Kindern wird der Vitamin D Spiegel anlassbezogen gemessen und entsprechend substituiert.

#### Empfehlung 1.9

neu 2023

Bei Patienten mit autoimmuner Lebererkrankung sollte das erhöhte Osteoporoserisiko bedacht werden. Je nach begleitenden Risikofaktoren kann daher bei Erstdiagnose und im Verlauf eine Osteodensitometrie erfolgen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung|Empfehlung offen, Konsens]**

**Literatur:** Pares et al. 2018<sup>172</sup>, Schmidt et al. 2018<sup>173</sup>, Angulo et al. 2011<sup>174</sup>, Schmidt et al. 2019<sup>175</sup>, Schmidt et al. 2020<sup>176</sup>; Dachverband Osteologie e.V. 2017<sup>171</sup>

#### **Empfehlung 1.10**

**neu 2023**

Verlaufskontrollen und Therapie der Osteoporose sollen sich nach den aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften richten.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Dachverband Osteologie e.V. 2017<sup>171</sup>

#### **Empfehlung 1.11**

**neu 2023**

Bei Kindern und Jugendlichen mit PSC/ASC sollen regelmäßig somatische Entwicklungsparameter (Körperlänge und -gewicht, Pubertätsstatus) und psychosoziale Faktoren („Lebensqualität“, Schulfähigkeit) beurteilt werden.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Bozzini et al. 2019<sup>177</sup>, Amevor et al. 2022<sup>178</sup>

### **Hintergrund**

AIH, PBC und PSC sind mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Osteopenie bzw. Osteoporose assoziiert<sup>172-175</sup>. In zwei ähnlich großen PSC-Kohorten lag die Prävalenz der Osteoporose bei 11 - 15% und die der Osteopenie bei etwa 40%<sup>174, 175</sup>. Ähnliche Zahlen wurden für die AIH und PBC berichtet<sup>172, 176</sup>. Bei AIH sind zunehmendes Alter, eine langfristige Steroidtherapie, geringer body mass index (BMI), sowie eine fortgeschrittene Lebererkrankung die wichtigsten Risikofaktoren der Osteoporose<sup>176</sup>. Bei PSC wurde über verschiedene Risikofaktoren für das Vorliegen einer Osteoporose berichtet, z.B. zunehmendes Alter, niedriger BMI, Steroidgebrauch sowie Vorhandensein und Dauer einer begleitenden entzündlichen Darmerkrankung<sup>174</sup>, was von anderen allerdings nicht bestätigt werden konnte<sup>175</sup>. Das Stadium der Lebererkrankung scheint hierbei kein wesentlicher Risikofaktor zu sein, anders als bei Vorliegen einer PBC<sup>172, 173, 175, 179</sup>, was die Notwendigkeit unterstreicht, auch in frühen Krankheitsstadien, insbesondere der PSC, die Knochendichte zu bestimmen.

Bei Diagnosestellung einer autoimmunen Lebererkrankung ist daher eine Osteodensitometrie ratsam (DEXA) und kann in Abhängigkeit vom Ausmaß der Cholestase, Erkrankungsstadium, Alter und bestehender Steroidtherapie anhand des individuellen Risikoprofils etwa alle 1 - 5 Jahre wiederholt werden<sup>169, 180</sup>. Bei fehlenden Kontraindikationen (z.B. Nierensteine in der Vorgeschichte) kann eine primärprophylaktische Substitution mit 25-OH-Cholecalciferol (= 25-OH-Vitamin D3) (800 - 2000 IE/d) erfolgen, und

es sollte auf eine ausreichende Calciumzufuhr (1000 mg/d, idealerweise über die Nahrung) und körperliche Bewegung geachtet werden. Daten für den Nutzen dieser Intervention bei Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen fehlen, sodass weder bei AIH, PBC, PSC noch bei IAC unabhängig von deren Therapie, aufgrund fehlender Evidenz eine generelle Empfehlung zur Vitamin D Substitution gegeben werden.

Randomisierte, placebo-kontrollierte Studien konnten bei Patienten mit PBC und Osteoporose eine signifikante Zunahme der Knochenmineralisierung für Alendronat (70mg/Woche) oder Ibandronat (150 mg/Monat) im Vergleich zu Etidronat und Placebo zeigen<sup>181-183</sup>. Kontrollierte Studien zur Therapie der Osteoporose bei AIH oder PSC fehlen. Hinzukommend folgt bei jedem Patienten nach einer DEXA-Untersuchung eine Bewertung des Frakturrisikos. Das individuelle Frakturrisiko ist die Grundlage für präventive und therapeutische Empfehlungen, z.B. für die Anwendung von Bisphosphonaten<sup>169, 184, 185</sup>. Die somatischen Entwicklungsparameter bei Kindern und Jugendlichen können durch die Cholestasebedingte Malabsorption von Fetten und fettlöslichen Vitaminen pathologisch verändert sein<sup>186, 187</sup>. Da bei Patienten mit PSC und CED trotz klinischer Remission häufig eine endoskopische Aktivität der Darmerkrankung vorliegt<sup>188</sup>, erfolgen regelmäßige Kontrollen der Vitaminspiegel, insbesondere Vitamin D, der Knochengesundheit und des Wachstums. Bei jugendlichen Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen wird häufig eine veränderte Körperzusammensetzung mit einem erhöhten viszeralen Fettanteil und einer Sarkopenie beobachtet<sup>178</sup>. Der Einfluss dessen auf die langfristige Morbidität und Mortalität ist noch unzureichend untersucht. Damit verbunden scheint auch die Lebensqualität aus Sicht der Patienten, wie auch deren Eltern bzw. Erziehungsberechtigten, zu leiden<sup>177, 178, 189</sup>.

### 1.11 Nicht-invasive Bestimmung der Lebersteifigkeit mittels transienter Elastographie

#### Empfehlung 1.12 neu 2023

Bei erwachsenen Patienten mit einer autoimmunen Lebererkrankung sollte eine transiente Elastographie zur Diskriminierung eines frühen oder fortgeschrittenen Krankheitsstadiums und zur Prognoseabschätzung durchgeführt werden.

**[Empfehlungsgrad B, Konsens]**

**Stadium der Leberfibrose:** moderat ⊕⊕⊕⊖ Wu et al. 2019<sup>190</sup>, Corpechot et al. 2012<sup>191</sup>, Cristoferi et al. 2021<sup>192</sup>, Ehlken et al. 2016<sup>193</sup>, Mahmud et al. 2019<sup>194</sup>, Osman et al. 2021<sup>195</sup>, Zachou et al. 2021<sup>196</sup>

**PICO-Frage:** Vergleich transiente Elastographie vs. Leberbiopsie

#### Empfehlung 1.12A neu 2023

Bei Patienten mit einer autoimmunen Lebererkrankung im Kindes- und Jugendalter kann eine Elastographie zur Diskriminierung eines frühen oder fortgeschrittenen Krankheitsstadiums und zur Prognoseabschätzung durchgeführt werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens]**

#### Empfehlung 1.13 neu 2023

Bei Patienten mit einer AIH sollte eine transiente Elastographie zum Staging der Fibrose frühestens 6 Monate nach Beginn einer immunsuppressiven Therapie durchgeführt werden. Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass die initial ausgeprägte Entzündung der Leber die Lebersteifigkeit erhöht und zu einer Überschätzung des Fibrosegrades führt.

**[Empfehlungsgrad B, Konsens]**

**Fibrosestadium:** moderat ⊕⊕⊕⊖ Wu et al. 2019<sup>190</sup>

**PICO-Frage:** Vergleich transiente Elastographie vs. Leberbiopsie

## Hintergrund

Die Ultraschalluntersuchung der Leber ist eine leicht verfügbare Bildgebung, die mehrere Aspekte einer Hepatopathie, auch bei den autoimmunen Lebererkrankungen, beurteilen kann. Neben einer Beurteilung von Zeichen eines höhergradigen Leberschadens und eines portalen Hypertonus oder des Fettgehalts im gesamten Organ, dient sie insbesondere der Erfassung möglicher Malignome, vaskulärer Veränderungen oder der Erfassung einer inhomogenen Fibrosierung der Leber, die mit der transienten Elastographie nicht abgebildet werden kann.

Die Bedeutung der nicht-invasiven Bestimmung des Fibrosegrades zur Einschätzung des Schweregrades (Staging) einer autoimmunen Lebererkrankung, aber auch im Hinblick auf prognostische Einschätzungen, hat deutlich zugenommen<sup>194, 196</sup>. Hierbei gilt das Verfahren der Lebersteifigkeitsmessung (LSM) mittels vibrationskontrollierter transientser Elastographie (TE) als am besten validiertes Verfahren. So hat die europäische Lebergesellschaft EASL im Jahr 2015 in ihrer Leitlinie zu nicht-invasiven Tests für die Einschätzung der Erkrankungsschwere und Prognose von Lebererkrankungen<sup>197</sup> sowie in einem Update in 2021<sup>198</sup> folgende Kommentare und Empfehlungen zu Anwendung und Interpretation der TE getroffen: Bislang stellt die TE weiterhin die am besten untersuchte und validierte Untersuchungsmethode zur nicht-invasiven Fibrosemessung dar. Die Durchführung der TE sollte durch einen erfahrenen Anwender (> 100 Untersuchungen) und nach einem standardisierten Protokoll erfolgen<sup>199</sup>. Relevante Limitationen der TE bestehen bei Aszites und morbider Adipositas sowie eine generelle Einschränkung bei Adipositas sowie eingeschränkter Anwendererfahrung. Relevante Störfaktoren, die v.a. zu einer Überschätzung des tatsächlichen Fibrosegrades mittels LSM führen, sind hepatische Inflammation, vorangegangene Nahrungsaufnahme, obstruktive Cholestase, körperliche Aktivität und (portal)venöse Stauung<sup>198, 200</sup>.

### 1.12 Transiente Elastographie bei autoimmunen Lebererkrankungen

Bei Patienten mit einer PBC sollte ein Grenzwert von 10 kPa als nicht-invasiver Surrogatparameter zur Differenzierung zwischen einer gering- und höhergradigen Fibrose angewendet werden<sup>198</sup>. Bezüglich der Anwendung der TE bei Patienten mit PBC gibt es zunehmend valide Daten, die eine gute Prognoseeinschätzung untermauern<sup>201</sup>. In therapienaiven PBC-Patienten konnte im Vergleich zur histopathologischen Fibrosebestimmung mit einem dualen Grenzwert von ≤ 6,5 kPa respektive > 11,0 kPa eine sichere Vorhersage bezüglich des Ausschlusses / Vorhandenseins eines höhergradigen Fibrosestadiums (Ludwig Stadium ≥III) erfolgen<sup>192</sup>. Eine weitere Arbeit hat die TE mit MR-basierter LSM verglichen und mit einem Grenzwert von 14,4 kPa konnte mit hoher Vorhersagegenauigkeit eine Leberzirrhose bestimmt werden<sup>195</sup>. Die Identifizierung von Patienten im Stadium der Leberzirrhose konnte mit einem

Grenzwert von 14,4 kPa auch bei Patienten mit einem PBC-AIH Varianten-Syndrom (n=70 mit histologischer Fibroseinschätzung) bestätigt werden<sup>199</sup>. Für die Prognoseeinschätzung hat eine weitere Studie den dualen Grenzwert von 8 kPa bzw. 15 kPa zur optimalen Abgrenzung von Niedrig-, Medium- und Hoch-Risiko-Gruppen identifiziert<sup>202</sup>.

Mehrere Studien konnten bei PSC-Patienten eine signifikante Korrelation zwischen den Messwerten der TE und unterschiedlichen Fibrosestadien nachweisen<sup>193, 203-205</sup>. In einer Studie unterstützt bei PSC-Patienten ein Grenzwert von  $\geq 9,5$  kPa die Diagnose einer fortgeschrittenen Fibrose bei normwertigem Bilirubin und ohne hochgradige Gallengangsstenosen<sup>198</sup>. In einer anderen Studie konnte ein optimaler Grenzwert von 10,5 kPa im Hinblick auf das Auftreten des primären Endpunktes aus transplantfreiem Überleben oder Dekompensation einer Zirrhose identifiziert werden<sup>206</sup>. Eine prospektive Studie konnte folgende Grenzwerte für die Fibrosestadien  $\geq F1$ ,  $\geq F2$ ,  $\geq F3$  und  $\geq F4$  identifizieren: 7,4 kPa, 8,6 kPa, 9,6 kPa, and 14,4 kPa<sup>212</sup>. Die Ausgangswerte sowie das Ausmaß des LSM-Anstiegs über die Zeit waren stark und unabhängig mit der Prognose der Patienten assoziiert. So zeigte sich für Patienten mit einer LSM  $> 11,1$  kPa oder  $\Delta \text{LSM}/\Delta t > 1,5$  kPa/Jahr ein deutlich erhöhtes Risiko bezüglich Tod, Lebertransplantation und hepatische Komplikationen innerhalb einer 4-jährigen Überwachungsperiode.

Für AIH-Patienten ist die Durchführung einer TE frühestens nach 6 Monate bestehender immunsuppressiver Therapie sinnvoll, da sie durch den Grad der hepatischen Inflammation beeinflusst wird (die bei vielen AIH-Patienten auch im Verlauf der Erkrankung noch vorhanden ist)<sup>190, 194, 207, 208</sup>. Dieser Zusammenhang wird dadurch untermauert, dass eine komplette biochemische Remission einen verlässlichen Prädiktor für eine gute Prognose der AIH darstellt und zu einem Rückgang des Fibrosegrades, sogar für das Stadium der Leberzirrhose, im Rahmen der Remissionsinduktion führt<sup>215</sup>. Eine Studie mit histologisch gesicherter AIH zeigte eine signifikante Korrelation zwischen TE und histologischem Fibrosegrad: optimale Grenzwerte der TE für die Fibrosestadien  $F \geq 2$ ,  $F \geq 3$ , und  $F4$  waren entsprechend 6,45 kPa, 8,75 kPa und 12,50 kPa<sup>216</sup>.

Bezüglich der Messung der TE bei Patienten im Kindes- und Jugendalter besteht noch großer Forschungsbedarf, da für diese Patienten bislang keine veröffentlichten Studien vorliegen. Einige Studien zeigen bereits erste Daten zur nicht-invasiven LSM, jedoch nicht spezifisch für autoimmune Lebererkrankungen<sup>209, 210</sup>.

## 2 Leitlinie – Autoimmune Hepatitis (AIH)

### 2.1 Klinische Charakteristika und Epidemiologie der AIH

#### Empfehlung 2.1

modifiziert 2023

Bei allen Patienten mit einer akuten oder chronischen Hepatitis bis hin zum akuten oder chronischen Leberversagen soll eine autoimmune Hepatitis (AIH) differentialdiagnostisch bedacht werden.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

#### Hintergrund

Die autoimmune Hepatitis (AIH) ist eine seltene, chronisch verlaufende Lebererkrankung, die häufiger Frauen als Männer und insgesamt Menschen aller Altersgruppen betrifft, wobei der Häufigkeitsgipfel zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr liegt<sup>211-213</sup>. Die Diagnosestellung einer AIH ist schwierig, da die

AIH ein sehr breites Spektrum hinsichtlich Alter und Schweregrad der Manifestation aufweist. Die AIH kann sich als chronische Leberwerterhöhung bis hin zu Leberzirrhose oder als akutes Leberversagen erstmanifestieren<sup>214-216</sup>. Die Prävalenz der AIH liegt in Europa bei etwa 16 – 24 Fälle pro 100.000 Einwohner und die Inzidenz bei etwa 1 – 2 Fälle pro 100.000 Einwohner<sup>211-213</sup>. Wie bei allen drei autoimmunen Lebererkrankungen hat die Prävalenz und Inzidenz der AIH in den letzten Jahrzehnten zugenommen<sup>153, 211-213, 217</sup>. Die Hintergründe hierfür sind wahrscheinlich multikausal und können pathogenetische Gründe haben, aber auch auf einer vermehrten und verbesserten Diagnosestellung beruhen. Krankheitsspezifische Symptome der AIH existieren nicht. Etwa ein Drittel der Patienten ist asymptomatisch zum Zeitpunkt der Diagnosestellung<sup>218</sup>. Diese asymptomatischen Verläufe bedingen auch, dass bei circa 20 – 30% der Fälle bei Erstdiagnose bereits eine Leberzirrhose vorliegt<sup>151, 218, 219</sup>. Arthralgien können bei Diagnosestellung oder im Rahmen eines Schubes auftreten und sind zumeist Ausdruck einer erhöhten Aktivität der AIH.

Verschiedene genetische Polymorphismen wurden mit einem erhöhten Risiko für eine AIH in Verbindung gebracht. Die meiste Evidenz besteht für die HLA Genotypen *DRB1\*0301* und *DRB1\*0401*, die vor allem in Europa und in den USA die Suszeptibilität für die AIH erhöhen<sup>220</sup>. Eine Bestimmung der HLA-Haplotypen kann bei der Diagnosestellung der AIH hilfreich sein<sup>21</sup>. Eine familiäre Häufung der AIH wurde nur sehr vereinzelt beschrieben. Die Konkordanz bei eineiigen Zwillingen wird für die AIH auf circa 10% geschätzt, was für eine polygenetische Prädisposition spricht<sup>221</sup>.

## 2.2 Therapieziele der AIH

### Empfehlung 2.2

modifiziert 2023

Um die Progression einer AIH zu verhindern, sollen als Therapieziele die Induktion und der Erhalt einer vollständigen Remission angestrebt werden.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Kirk et al. 1980<sup>222</sup>, Murray-Lyon et al. 1973<sup>223</sup>, Soloway et al. 1972<sup>224</sup>, Summerskill et al. 1975<sup>225</sup>, Pape et al. 2022<sup>226</sup>

### Empfehlung 2.3

modifiziert 2023

Wenn keine vollständige laborchemische Remission nach 6 Monaten erreicht wird, sollte die Diagnose einer AIH und die Therapieadhärenz überprüft werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Pape et al. 2022<sup>226</sup>

### Empfehlung 2.4

modifiziert 2023

Eine erneute Leberbiopsie kann bei Nicht-Erreichen der vollständigen laborchemischen Remission im Verlauf zur Klärung durchgeführt werden, um die Krankheitsaktivität und Fibroseprogression der AIH zu beurteilen und Differentialdiagnosen auszuschließen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens]**

## Hintergrund

Eine erfolgreiche immunsuppressive Therapie der AIH soll den Progress hin zur Leberzirrhose, ein Leberversagen und die Notwendigkeit einer Lebertransplantation im Verlauf abwenden<sup>21, 222-225</sup>. Hierbei stellen die Transaminasen und das IgG bzw. die Gammaglobuline die Surrogatparameter für die histologische Remission dar. Das Therapieziel der AIH ist eine vollständige laborchemische Remission, die als Normalisierung der Transaminasen und des IgG bzw. der Gammaglobuline definiert wird<sup>226</sup>. Ob hierbei den Transaminasen eine höhere Wertigkeit als dem IgG zukommt und ob eine isolierte IgG-Erhöhung bei normalisierten Transaminasen auch zu einem Krankheitsprogress führt, ist unklar. Diesbezüglich ist anzumerken, dass bei Kindern und Jugendlichen nur in etwa 75% der Fälle eine IgG-Erhöhung bei Diagnosestellung zu beobachten ist<sup>22</sup>. Nach Einleitung der Therapie müssen das Ansprechen auf die Medikation und mögliche Nebenwirkungen in regelmäßigen Abschnitten überprüft werden (Tabelle 8). Trotz normaler Surrogatparameter muss keine histologische Remission vorliegen, was vor allem bei Vorliegen einer Leberzirrhose gilt<sup>227</sup>. Der wellenförmige Krankheitsverlauf der AIH mit Phasen der Spontanremission und wiederkehrenden Schüben, der insgesamt zu einer Fibroseprogression führt, spricht eher dafür, dass auch Patienten mit einer geringen oder schwankenden Krankheitsaktivität von einer effektiven Therapie profitieren<sup>224, 228</sup>. Wird allerdings dauerhaft eine Remission erreicht, ist sogar die Rückbildung einer Leberzirrhose möglich<sup>207</sup>. Die seltenen Fälle, bei denen sich gegen eine Therapieeinleitung entschieden wird (beispielsweise bei Patienten mit kurzzeitigem Anstieg der Leberwerte mit spontaner Normalisierung vor Therapiebeginn mit nur sehr geringer entzündlicher histologischer Aktivität), bedürfen regelmäßiger und meist lebenslanger Laborkontrollen (Transaminasen und IgG/Gammaglobuline) und eventuell nichtinvasiver Verfahren zur Überwachung einer möglichen Fibroseprogression. Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass ein möglicher Schub der AIH ohne immunsuppressive Therapie zu einem Leberversagen führen kann.

Es besteht ein internationaler Konsensus, dass die laborchemische Remission nach 6 Monaten Therapie angestrebt wird<sup>226</sup>. Unterstützt wird dieser Konsensus durch eine retrospektive Analyse, dass sich ein vollständiges laborchemisches Ansprechen nach 6 Monaten prognostisch günstig auswirkt<sup>229</sup>. Sollte keine Remission nach 6 Monaten erreicht werden, müssen die Therapieadhärenz überprüft und alternative oder zusätzliche Lebererkrankungen ausgeschlossen werden, bevor man von einer schwierig zu therapierenden AIH als Ursache für die persistierende Leberwerterhöhung ausgehen kann. Bei einer schwierig zu therapierenden Form der AIH ist eine Therapieanpassung in Form einer Dosissteigerung oder ein Wechsel auf eine Zweit- oder Drittlinientherapie notwendig<sup>230</sup>. Zur Bestätigung der Diagnose, zum Ausschluss einer konkurrierenden Lebererkrankung und zur Überprüfung der histologischen Remission kann eine erneute Leberbiopsie indiziert sein. Als histologische Remission wird ein mHAI von  $\leq 3$  von 18 Punkten definiert<sup>5</sup>.

### Empfehlung 2.5

neu 2023

AIH-Patienten mit ungünstiger Prognose und mit Risikofaktoren für einen progredienten Verlauf, insbesondere bei unzureichendem Therapieansprechen und/oder mit Leberzirrhose, sollten durch ein auf autoimmune Lebererkrankungen spezialisiertes Leberzentrum mitbetreut werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Empfehlung 2.6****neu 2023**

Das adäquate Ansprechen auf die Therapie bzw. die anhaltende Remission der AIH sollte durch Laborkontrollen langfristig und in individuell festzulegenden Intervallen überprüft werden.

Zusätzlich sollte der Fibrosegrad der Leber überwacht werden. Dies kann durch laborchemische Scores, Fibrosemarker und/oder durch Lebersteifigkeitsmessungen vorgenommen werden, wobei die meiste Evidenz bei der AIH für die transiente Elastographie vorliegt.

Für pädiatrische AIH-Patienten liegt keine belastbare Evidenz für die Überwachung der Leberfibrose vor.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Hartl et al. 2018<sup>207</sup>

**Hintergrund**

Verläuft die Therapie der AIH erfolgreich und wird eine vollständige Remission erreicht, ist die Prognose der AIH sehr gut. Faktoren, die die Prognose negativ beeinflussen, sind eine fortgeschrittene Leberfibrose bzw. das Vorliegen einer Leberzirrhose bei Erstdiagnose und ein unzureichendes Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie<sup>207, 211, 231, 232</sup>. Die Bedeutung anderer Faktoren für die Prognose, wie ein Varianten-Syndrom einer PBC oder PSC mit der AIH, das Geschlecht, ein bestimmter HLA-Haplotyp oder eine bestimmte Konstellation der Autoantikörper (beispielsweise das Vorliegen von anti-SLA/LP oder vorrangig im Kindesalter anti-LKM-1), bedarf weiterer Klärung<sup>231, 233-238</sup>. Schlussendlich bleibt es unklar, ob es klar abgrenzbare Subtypen der AIH gibt, die einen mehr oder weniger aggressiveren Verlauf zeigen. Bezüglich der Bedeutung der Elastographie für die Überwachung der Fibroseprogression bei der AIH wird auf Kapitel 1.12 verwiesen.

**2.3 Therapie der AIH - Remissionsinduktion****Empfehlung 2.7****neu 2023**

Die AIH soll immunsuppressiv behandelt werden, da diese Therapie das Überleben der Patienten verlängert.

**[Empfehlungsgrad A, Konsens]**

**Überleben:** moderat ⊕⊕⊕⊖ Lamers et al. 2010<sup>239</sup>, Lu et al. 2018<sup>240</sup>, Kirk et al. 1980<sup>222</sup>

**Biochemische Remission:** moderat ⊕⊕⊕⊖ Lamers et al. 2010<sup>239</sup>; Lu et al. 2018<sup>240</sup>

**Nebenwirkungen:** moderat ⊕⊕⊕⊖ Lamers et al. 2010<sup>239</sup>

**PICO-Frage:** Vergleich der Überlebens- und Remissionsrate zwischen Therapie mit Prednisolon und/oder Azathioprin vs. Keiner Therapie

**Empfehlung 2.8****neu 2023**

Die Induktion der Remission der AIH sollte mit Steroiden erfolgen, wobei bei Erwachsenen eine Dosis von ≤ 0,5mg/kg KG Prednisolon in der Regel ausreichend ist und keine Unterlegenheit im Vergleich zu den früheren Empfehlungen einer Dosis von 1mg/kg KG gezeigt hat.

**[Empfehlungsgrad B, Konsens]**

**Biochemische Remission:** sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Gordon et al. 2022<sup>241</sup>, Pape et al. 2019<sup>242</sup>, Zhang et al. 2019<sup>243</sup>

**Tod/Lebertransplantation:** sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Gordon et al. 2022<sup>241</sup>, Zhang et al. 2019<sup>243</sup>

**Nebenwirkungen:** sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Gordon et al. 2022<sup>241</sup>, Pape et al. 2019<sup>242</sup>, Zhang et al. 2019<sup>243</sup>

**PICO-Frage:** Vergleich der Remissionsrate zwischen Induktion einer biochemischen Remission mit < 0.5mg/kg KG Prednisolon vs. ≥ 0.5mg/kg KG Prednisolon

**Empfehlung 2.9****neu 2023**

Für die Manifestation der AIH im Kinder- und Jugendalter können höhere Steroiddosen zur Induktion der Remission eingesetzt werden (in der Regel 2mg/kg KG).

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**

Bei pädiatrischen AIH-Patienten sollte die Steroiddosis von 40 – 60 mg täglich nicht überschritten werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Mieli-Vergani et al. 2018<sup>8</sup>

**Empfehlung 2.10****modifiziert 2023**

Die schrittweise Reduktion der Steroiddosis mit dem Ziel der Steroid-freien remissionserhaltenden immunsuppressiven Therapie sollte bei der AIH nach 6 – 12 Monaten, begleitend durch die remissionserhaltende Therapie, abgeschlossen sein, sofern eine biochemische Remission erreicht wurde.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Lamers et al. 2010<sup>239</sup>

**Empfehlung 2.11****neu 2023**

Bei der AIH im Kindes- und Jugendalter kann häufiger die Notwendigkeit bestehen, niedrigdosierte Steroide längerfristig einzusetzen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens]**

**Literatur:** Mieli-Vergani et al. 2018<sup>8</sup>

**Empfehlung 2.12****modifiziert 2023**

Azathioprin als remissionserhaltene Therapie sollte frühzeitig im Rahmen der Remissionsinduktion begonnen werden, wenn die Diagnose der AIH hinreichend belegt ist.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Lamers et al. 2010<sup>239</sup>

**Empfehlung 2.13****neu 2023**

Eine Azathioprin-Monotherapie sollte zur Vermeidung von Steroidnebenwirkungen mittel- und langfristige angestrebt werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Lamers et al. 2010<sup>239</sup>

**Empfehlung 2.14****modifiziert 2023**

Budesonid kann als Alternative zu Prednisolon bei adulten Patienten ohne Leberzirrhose zur Reduktion von Steroidnebenwirkungen eingesetzt werden.

**[Empfehlungsgrad 0, Konsens]**

**Biochemische Remission:** hoch ⊕⊕⊕⊕ Manns et al. 2010<sup>244</sup>, Woynarowski et al. 2013<sup>245</sup>

**Nebenwirkungen:** hoch ⊕⊕⊕⊕ Manns et al. 2010<sup>244</sup>, Woynarowski et al. 2013<sup>245</sup>

**PICO-Frage:** Vergleich der Raten der Induktion einer biochemischen Remission ohne Steroidnebenwirkungen für Prednisolon vs. Budesonid

**Hintergrund**

Die immunsuppressive Therapie der AIH verlängert das Überleben<sup>222-224, 239, 240, 246</sup>. Dies konnte bereits in den 1970er und 1980er Jahren nach Erstbeschreibung der Erkrankung für Steroide gezeigt werden. Für Erwachsene wurde erst kürzlich beschrieben, dass eine niedrigere Steroiddosis (< 0,5mg/kg Körpergewicht (KG) Prednisolon, also circa 30 – 40mg) ein ähnliches Therapieansprechen und vergleichbare langfristige Remissionsraten aufweist wie die in der Vergangenheit bevorzugte Dosis um 1mg/kg KG<sup>241-243</sup>. Für den Einsatz einer niedrig-dosierten Steroidtherapie (< 1 mg/kg KG) zur Remissionsinduktion bei AIH-Patienten im Kindes- und Jugendalter liegen bislang keine ausreichenden Daten vor, sie scheint aber nach individueller Abwägung möglich. Die frühe Kombinationstherapie aus Steroiden und Azathioprin reduziert die notwendige Steroiddosis<sup>225</sup>. Bei einer ikterischen Manifestation der AIH ist es allerdings ratsam, Azathioprin erst bei fallenden Werten des Gesamtbilirubins zu beginnen wegen der veränderten Pharmakokinetik bei Cholestase und damit erhöhtem Risiko von Toxizität.

Bei erwachsenen Patienten ohne Leberzirrhose kann alternativ zu Prednisolon und Azathioprin eine Remissionsinduktion mit einer Kombinationstherapie aus Budesonid (9 mg/d) und Azathioprin (1 – 2 mg/kg KG) mit weniger steroidbedingten Nebenwirkungen durchgeführt werden<sup>244</sup>. Kontrovers wird der Vergleich der Remissionsraten zwischen Budesonid und Prednison in der randomisiert-kontrollierten Zulassungsstudie diskutiert<sup>244</sup>. In einer jüngeren retrospektiven multizentrischen Studie wurden geringere Remissionsraten für Budesonid berichtet als in der Studie von Manns et al<sup>247</sup>. Dabei weisen die beiden Vergleichsgruppen Unterschiede in der Dauer der Steroidgabe auf, sodass ein Vergleich beider Studien, auch bedingt durch das unterschiedliche Design, schwierig erscheint. Auch liegen nur wenige Daten für den Langzeitgebrauch von Budesonid bezüglich Nebenwirkungen, Remissions- und Relapseraten vor<sup>248</sup>. Die Gabe von Budesonid bei fortgeschrittener Fibrose oder Leberzirrhose ist laut Arznei-

mittelempfehlung kontraindiziert aufgrund verminderter hepatischer Metabolisierung mit erhöhter systemischer Nebenwirkungsrate und aufgrund der Sorge vor mesenterialen Thrombosen<sup>249-251</sup>. In einer Kohorte von AIH-Patienten im Kindes- und Jugendalter zeigte sich für Budesonid eine ähnliche Effektivität in der Remissionsinduktions- und Remissionserhaltungstherapie und eine geringere Gewichtszunahme im Vergleich zu einer relativ hochdosierten Predniso(lo)n-Dauertherapie<sup>245</sup>. Allerdings waren die in dieser Kohorte erzielten Remissionsraten gering, sodass bei eingeschränkter Aussagekraft dieser Studie ohne weitere prospektive Studien keine Aussage zum Einsatz von Budesonid in der Remissionsinduktion bei Kindern und Jugendlichen gemacht werden kann<sup>8, 245</sup>. Aktuelle klinischen Studien für adulte Patienten untersuchen derzeit alternative Therapiestrategien für die Remissionsinduktion, insbesondere um die Rate der Nebenwirkungen zu senken und gleichzeitig die Rate der Remissionen zu steigern. Solche Therapiealternativen können beispielsweise Mycophenolat mofetil (MMF) als Ersatz für Azathioprin (NCT02900443) oder anti-Tumornekrosefaktor alpha als Ersatz für Steroide (EudraCT: 2017-003311-19) sein<sup>252</sup>. Es wird darauf verwiesen, dass entsprechende Studien zum Veröffentlichungszeitpunkt diese Leitlinie bereits veröffentlicht sein könnten, inhaltlich in der Leitlinie aber erst bei den geplanten jährlichen Aktualisierungen im Sinne einer Living Guideline gewürdigt werden können.

Tabelle 8: Empfehlungen für das Monitoring der AIH nach Einleitung der Erstlinientherapie

Zeit nach Therapiebeginn	1 - 4 Wochen	2 - 3 Monate	3 - 6 Monate	6 - 12 Monate	> 1 Jahr
<b>Häufige UAW der Erstlinientherapie</b>	Steroide: Gewichtszunahme, Akne, psychische Nebenwirkungen; Azathioprin: Unverträglichkeit vor allem in Form von Übelkeit/Erbrechen			Steroide: Osteopenie/Osteoporose	
<b>Seltene UAW der Erstlinientherapie</b>	Steroide: Diabetes mellitus, Katarakt/Glaukom Azathioprin: Knochenmarkstoxizität, Pankreatitis, toxischer Leberschaden (v.a. cholestatisch)			Azathioprin: Lymphom, non-melanoma skin cancer	
<b>Intervalle der Leberwertkontrollen</b>	alle 1 - 2 Wochen	Alle 4 Wochen	Alle 6 Wochen	Alle 2 - 3 Monate	Alle 3 - 6 Monate
<b>Angestrebte Prednisolondosis für adulte Patienten</b>	< 0,5mg/kg KG (30 – 40mg)	5 - 15mg	Abgesetzt oder < 7,5mg	abgesetzt	
<b>Angestrebte Prednisolondosis für pädiatrische Patienten</b>	1 – 2mg/kg KG (maximal 40 - 60mg/d)	5 - 15mg	5mg	niedrig-dosiert	abgesetzt

<b>Angestrebte Azathioprin-dosis für adulte (pädiatrische) Patienten</b>	0,5mg/kg KG	1,0 - 1,5 (2,0) mg/kg KG	1,0 - 1,5 (2,0) mg/kg KG	1,0 - 1,5 (2,0) mg/kg KG
--	-------------	--------------------------------	--------------------------------	-----------------------------

## 2.4 Therapie der AIH – spezielle klinischen Situationen

### Empfehlung 2.15 neu 2023

Alle AIH-Patienten mit

- einer akut-schweren Verlaufsform, definiert als akut-ikterische Hepatitis mit einem INR > 1,5 ohne Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie (HE)
- einem akuten Leberversagen mit Vorliegen einer HE
- einer Leberzirrhose
- der Notwendigkeit zur Drittlinientherapie

sollten zeitnah und zumindest einmalig einem Experten- und Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden, da die Notwendigkeit einer Lebertransplantation droht.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** De Martin et al. 2021<sup>253</sup>, Czaja et al. 1987<sup>254</sup>

### Empfehlung 2.16 modifiziert 2023

Bei einer akut-schweren Verlaufsform kann ein zeitlich begrenzter Therapieversuch mit hochdosierten intravenösen Steroiden (mindestens 1 mg/kg KG Prednisolon) erfolgen.

Dabei sollen insbesondere das Infektionsrisiko und die Komorbiditäten beachtet werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen|starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Téllez et al. 2022<sup>255</sup>, De Martin et al. 2021<sup>253</sup>

### Empfehlung 2.17 neu 2023

Die Therapieprinzipien der AIH sollen auch für ältere Patienten gelten.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Durazzo et al. 2019<sup>256</sup>

### Empfehlung 2.18 neu 2023

Der Transitionsprozess sollte frühzeitig unter Berücksichtigung des Entwicklungsstandes des Kindes oder Jugendlichen begonnen und mehrere Jahre interdisziplinär in enger Kooperation umgesetzt werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Vajro et al. 2018<sup>257</sup>, Vittorio et al. 2023<sup>258</sup>

## Hintergrund

Die AIH weist ein breites Spektrum an Manifestationsformen hinsichtlich zeitlicher Dynamik, Ausmaß des Leberschadens und Aggressivität der Entzündung auf. Die AIH kann sich als akut-schwere Form präsentieren, die zum akuten Leberversagen voranschreitet. Zum Teil stellen sich die Patienten mit einem akuten Leberversagen erstmalig vor. Dies trifft vor allem auf pädiatrische und jugendliche AIH-Patienten zu<sup>259</sup>.

Bei einer akut-schweren Verlaufsform oder einem beginnenden Leberversagen kann bei stabiler klinischer Situation ein zeitlich begrenzter und rasch eingeleiteter Therapieversuch mit hohen Steroiddosen (mind. 1mg/kg KG, bis 2mg/kg KG bei Kindern) durchgeführt werden. Bei fehlendem Ansprechen innerhalb der ersten 3 Tage bis 2 Wochen oder bei Verschlechterung des MELD-Scores nach 7 Tagen sollte eine Lebertransplantation evaluiert werden<sup>255, 260-264</sup>. Der MELD-(Model for End-stage Liver Disease) Score errechnet sich aus den Laborwerten Bilirubin, Kreatinin und INR und reflektiert die Schwere einer Lebererkrankung. Er wird in Form unterschiedlicher Abwandlungen in vielen Ländern für die Priorisierung bei der Organzuteilung im Rahmen einer Lebertransplantation verwendet. Dabei weist bei der akut-schweren AIH der sogenannte SURFASA Score, der die baseline-INR sowie das Therapieansprechen von INR und Bilirubin an Tag 3 nach Therapiebeginn berücksichtigt, neben den klassischen Risikozeichen und Risikoscores, eine gute Vorhersagekraft für das Steroidansprechen auf<sup>253</sup>. Die Studienlage bezüglich der Grenzwerte ist allerdings noch unklar und es bedarf einer Validierung<sup>265</sup>. Unter hochdosierter Steroidtherapie bei einer akut-schweren Verlaufsform, insbesondere im Setting eines akut-auf-chronischen Leberversagens bei bestehender Leberzirrhose, ist das Infektionsrisiko erhöht{De Martin, 2021 #253} und die Notwendigkeit eine antiinfektive Prophylaxe sollte geprüft werden.

Es liegen keine Daten für die AIH im Erwachsenenalter vor, die einen Vorteil einer altersabhängigen Anpassung der Therapie zeigen, auch nicht für das höhere Alter. Somit gelten die Therapieprinzipien der AIH auch für ältere Patienten. Diese werden in Deutschland allerdings seltener als jüngere Patienten immunsuppressiv mit der Standardtherapie behandelt, was eine Unterversorgung dieser Patientengruppe aufzeigt, die somit höherer Aufmerksamkeit bedarf<sup>213</sup>.

Als Transition wird die Behandlungsphase definiert, in der der Patient von der Kinder- und Jugendmedizin in die internistische medizinische Betreuung wechselt. Für die Transition pädiatrischer Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen gibt es keine generellen Vorgaben. Während Einigkeit zum Ziel und Zweck der Transition besteht, gibt es derzeit keine definierten und von den Kostenträgern unterstützte Transitionsstrategie<sup>257, 258</sup>. Eine evidenzbasierte Umsetzung einer systematischen Transitionspolitik bei pädiatrischen hepatobiliären Erkrankungen ist nach wie vor durch einen Mangel an solider Evidenz eingeschränkt. Publierte Evidenz zur Transition Kinder- und Jugendlicher mit hepatobiliären Erkrankungen gibt es nur für lebertransplantierte Patienten<sup>266, 267</sup>. Ziel einer optimalen Transition ist es, die Adhärenz des Patienten bezüglich medizinischer Betreuung und Einnahme der Medikation zu unterstützen. Eine erfolgreiche Transition sollte junge Erwachsene hervorbringen, die in der Lage sind, selbständig mit ihrer chronischen Erkrankung zu leben und sich im Gesundheitssystem zurecht zu finden. Für den Zeitpunkt der Transition sind neben dem chronologischen Alter des Kindes die körperliche, mentale und emotionale Entwicklung des Jugendlichen, dessen Eigenverantwortlichkeit sowie sozio-ökonomische Faktoren zu berücksichtigen. Der Transitionsprozess sollte idealerweise mehrere Jahre

in enger Zusammenarbeit von pädiatrischen und internistischen Hepatologen vor dem finalen Übergabetermin begonnen werden und die Sorgeberechtigten einbeziehen. Eine gemeinsame Struktur als überregionales oder aber auch lokales, zentrumspezifisches Transitionsprogramm mit Personal bestehend aus ärztlichem Dienst, Psychologen und/oder Sozialarbeitern auf pädiatrischer und internistischer Seite wäre die ideale Voraussetzung für den Übergang junger Menschen in die Welt der Erwachsenenmedizin. Thematisch sollte neben den Informationen zur Therapie, deren Nebenwirkungen und krankheitsbedingten Komplikationen weitere Beratungen zu den individuellen Bildungs- und Karrieremöglichkeiten, sozialmedizinische Aspekte und Sexualität beinhalten. Besonderes Augenmerk ist auf junge Patienten mit zusätzlichen Lernbedürfnissen zu richten, bei denen sich der Transitionsprozess als problematischer erweisen und individuelle Maßnahmen erfordern kann. Es ist in jedem Fall ratsam, frühzeitig den internistischen Weiterbehandler auszuwählen und zu kontaktieren, um eine enge Zusammenarbeit zu gewährleisten.

## 2.5 Therapie der AIH - Nebenwirkungen

### Empfehlung 2.19

modifiziert 2023

Nach Beginn einer immunsuppressiven Therapie der AIH sollten regelmäßige Verlaufskontrollen stattfinden. Potentielle Nebenwirkungen der Immunsuppressiva sollten intervallmäßig überprüft werden mittels Anamnese und Laborkontrollen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

### Hintergrund

Die häufigen und ernstesten Nebenwirkungen der Standardtherapie der AIH sollten sowohl dem mitbehandelnden Pädiater bzw. dem Hausarzt/Internisten als auch dem Hepatologen bekannt sein, um entsprechende Symptome regelmäßig und frühzeitig abzufragen oder Laboruntersuchungen zum Screening anzuordnen. Steroidnebenwirkungen wie Wachstumsretardierung im Kindesalter, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Gewichtszunahme, Glaukom und Katarakt, Osteoporose und psychische Nebenwirkungen mit einem breiten Spektrum von Schlaf- und Konzentrationsstörungen, von Depression bis hin zur Psychose sollten vorrangig Beachtung finden. Auch eher kosmetische Nebenwirkungen der Steroide wie Dehnungstreifen, Akne und cushingoider Habitus müssen aktiv angesprochen und die Belastung durch diese Symptome erfragt werden, da diese zu einer deutlichen Minderung der Lebensqualität führen und auch die Therapieadhärenz negativ beeinflussen können.

Bei Azathioprin sind als Nebenwirkungen eine gastrointestinale Unverträglichkeit, Knochenmarksschädigung, Pankreatitis, Hepatotoxizität mit zumeist betonter Cholestase und Malignome der Haut oder des lymphatischen Systems am relevantesten (Tabelle 8). Der Nutzen einer Bestimmung der Thiopurin-S-Methyltransferase- (TPMT-) Aktivität, um die Toxizität von Azathioprin abzuschätzen, ist unsicher, da nur ca. 0,3 – 0,5% der Bevölkerung eine sehr niedrige Aktivität aufweisen und die Vorhersagewahrscheinlichkeit einer Leukopenie durch die TPMT-Typisierung begrenzt ist<sup>268, 269</sup>.

### Empfehlung 2.20

neu 2023

Das Vorliegen einer Depression und die Lebensqualität sollten bei AIH-Patienten zumindest einmal pro Jahr und zusätzlich bei klinischem Verdacht überprüft werden, insbesondere unter der Therapie

mit Steroiden. Eine Steroidtherapie ist mit einer reduzierten Lebensqualität und einem erhöhten Risiko für eine Depression assoziiert.

**[Empfehlungsgrad B, Konsens]**

**Depression:** niedrig ⊕⊕⊖⊖ Schramm et al. 2014<sup>270</sup>, Sockalingam et al. 2012<sup>271</sup>, Wong et al. 2018<sup>272</sup>

**Lebensqualität:** niedrig ⊕⊕⊖⊖ Michel et al. 2021<sup>273</sup>, Janik et al. 2019<sup>274</sup>, Takahashi et al. 2018<sup>275</sup>, Wong et al. 2018<sup>272</sup>, Bozzini et al. 2019<sup>177</sup>

**PICO-Frage:** Vergleich der Lebensqualität und der Prävalenz einer Depression unter Steroidtherapie vs. Nicht-steroidbasierten Therapie

### Empfehlung 2.21

neu 2023

AIH-Patienten unter Steroidtherapie sollten zumindest einmal pro Jahr auf Faktoren des metabolischen Syndroms gescreent werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Jalal et al. 2022<sup>276</sup>

### Hintergrund

Patienten mit AIH berichten häufig von einer Reduktion ihrer Lebensqualität aufgrund depressiver Symptome, Müdigkeit und Angst vor dem weiteren Krankheitsverlauf<sup>272-274, 277</sup>. Sowohl verminderte Lebensqualität als auch Depression sind mit der Einnahme von Kortikosteroiden assoziiert<sup>270</sup>. Eine Reduktion der Lebensqualität kann sich negativ auf die Therapieadhärenz auswirken<sup>271</sup>. Das Erfragen und die Würdigung entsprechender Symptome können eine vertrauensbildende Grundlage in der Arzt-Patienten-Beziehung schaffen, die sich positiv auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt<sup>278</sup>. Hierbei wird auch auf die allgemeinen diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen der aktuell überarbeiteten Nationalen Versorgungsleitlinie „Unipolare Depression“ für adulte Patienten und der Leitlinie zur „Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen“ verwiesen<sup>279, 280</sup>. Auch die Medikamenten-Compliance muss regelmäßig abgefragt werden, da eigenständige Therapiepausen relativ häufig sind.

Das metabolische Syndrom geht mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung einher<sup>281</sup>. Eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung tritt bei 17 – 33% der AIH-Patienten auf und die Koinkidenz beider Erkrankungen war in einer kleinen Studie mit höheren Raten einer Leberzirrhose und erhöhter Mortalität assoziiert<sup>282, 283</sup>. In einer weiteren Studie war das Vorhandensein von Faktoren des metabolischen Syndroms invers mit dem Erreichen einer biochemischen Remission der AIH korreliert<sup>276</sup>. Entsprechend ist bei Vorliegen dieser Faktoren eine Individualisierung der immunsuppressiven Therapie und die spezifische Therapie von Komorbiditäten notwendig. Es liegen keine spezifischen Empfehlungen für den Lebensstil von AIH-Patienten vor, die sich positiv auf die Prognose auswirken würden.

## 2.6 Therapie der AIH – Zweit- und Drittlinientherapie

### Empfehlung 2.22 modifiziert 2023

Bei unzureichendem Therapieansprechen auf die Erstlinientherapie gilt für die Zweitlinientherapie der AIH:

Liegt ein unzureichendes Therapieansprechen vor, kann zunächst die Therapie mit Azathioprin optimiert werden, bevor alternative Immunsuppressiva eingesetzt werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**

**Literatur:** Lohse et al. 2020<sup>230</sup>

### Empfehlung 2.23 neu 2023

Zur Optimierung der Azathioprintherapie mit dem Ziel einer kompletten biochemischen Remission der AIH kann eine Bestimmung der Thiopurinmetabolite erfolgen.

**[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]**

**Biochemische Remission:** niedrig ⊕⊕⊖⊖ Candels et al. 2021<sup>284</sup>

**PICO-Frage:** Vergleich der Rate der biochemischen Remission unter Monitoring der Azathioprin-Metabolite vs. Ohne Monitoring der Azathioprin-Metabolite

### Empfehlung 2.24 neu 2023

Die Bestimmung der Azathioprinmetabolite kann auch dazu verwendet werden, die Therapieadhärenz der Patienten zu überprüfen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**

**Literatur:** Bak-Drabik et al. 2021<sup>285</sup>

### Empfehlung 2.25 neu 2023

Es kann keine Empfehlung abgegeben werden, welches alternative Immunsuppressivum bei unzureichendem Ansprechen auf Azathioprin bei der AIH favorisiert werden soll.

**[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]**

**Mortalität:** sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Zizzo et al. 2017<sup>286</sup>, Efe et al. 2018<sup>287</sup>, Abdollahi et al. 2020<sup>288</sup>, Nastasio et al. 2019<sup>289</sup>

**Biochemische Remission:** sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Zizzo et al. 2017<sup>286</sup>, Efe et al. 2018<sup>287</sup>, Abdollahi et al. 2020<sup>288</sup>, Nastasio et al. 2019<sup>289</sup>

**Nebenwirkungen:** sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Zizzo et al. 2017<sup>286</sup>, Efe et al. 2018<sup>287</sup>, Abdollahi et al. 2020<sup>288</sup>, Nastasio et al. 2019<sup>289</sup>

**PICO-Frage:** Vergleich der Rate der biochemischen Remission unter Therapie mit Mycophenolat mofetil vs. Alternativen Immunsuppressiva wie Tacrolimus, Ciclosporin oder anti-TNFalpha-Inhibitoren

## Hintergrund

Beim unzureichenden Therapieansprechen wird zwischen einem Nichtansprechen, d.h. weniger als 50% Abfall der Transaminasen innerhalb von 4 Therapiewochen, und einem insuffizienten Ansprechen, d.h. eine fehlende Normalisierung der Alanin-Aminotransferase (ALT), der Aspartat-Aminotransferase (AST) und des Immunglobulin G (IgG) bzw. der Gammaglobuline 6 Monate nach Therapiebeginn unterschieden<sup>226</sup>. Ein unzureichendes Therapieansprechen geht mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen einher<sup>290, 291</sup>. In diesen Fällen ist die Therapieadhärenz oder das Vorliegen einer anderen (oder zusätzlichen) Lebererkrankung zu prüfen. Bei Nichtansprechen wäre der nächste Schritt, ein auf autoimmune Lebererkrankungen spezialisiertes Leberzentrum zu kontaktieren und die Dosis von Prednisolon (i.d.R. auf 1mg/kg KG) und Azathioprin (i.d.R. auf 1,5 - 2,0mg/kg KG) zu steigern.

Bei unzureichendem Ansprechen ist eine Bestimmung der Thiopurinmetabolite sinnvoll, um die Therapieadhärenz zu prüfen und die Thiopurindosierung zu steuern<sup>285, 292</sup>. Eine mittlere 6-Thioguanin-Nukleotidkonzentration (6-TGN) von  $> 220 \text{ pmol}/8 \times 10^8$  Erythrozyten war in mehreren Studien mit einer höheren Remissionsrate bei Erwachsenen assoziiert und Patienten in biochemischer Remission hatten höhere 6-TGN-Konzentrationen<sup>269, 284, 293</sup>. Es lässt sich jedoch daraus bisher noch keine genaue Dosissteuerung für den individuellen Patienten ableiten und empfehlen. Grundsätzlich war jedoch das Therapiemonitoring der Azathioprin-Metabolite mit einer höheren Rate an biochemischer Remission assoziiert<sup>269, 284, 292, 293</sup>. Die Wertigkeit der Metabolitenbestimmung bei pädiatrischen Patienten ist noch nicht geklärt<sup>294, 295</sup>. Bei zu niedrigen 6-TGN Spiegeln, und insbesondere gleichzeitig hoher 6-Methyl-Mercaptopurin- (6-MMP-) Konzentration kann bei Erwachsenen eine Therapie mit Allopurinol (100 mg/d) unter einer Dosisreduktion von Azathioprin auf 25-50% der Ausgangsdosis erwogen werden, um die Metabolisierung auf dem 6-MMP-Weg zu blocken und höhere 6-TGN-Spiegel mit höherer Wirksamkeit zu erreichen<sup>230, 296</sup>. Bei fortbestehendem Nichtansprechen kommen MMF oder Drittlinienmedikamente als Alternativen in Fragen. Die größte Datenbasis gibt es für MMF<sup>286, 297-299</sup> und Calcineurininhibitoren<sup>298, 300-302</sup>.

**Empfehlung 2.26****modifiziert 2023**

Bei Unverträglichkeit von Azathioprin können als Therapiealternativen 6-Mercaptopurin oder Mycophenolat mofetil bei der AIH zum Einsatz kommen. \* Es liegen keine belastbaren Vergleichsstudien vor, die eine Substanz favorisieren würden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**

**Literatur:** Lohse et al. 2020<sup>230</sup>

\* Da es sich hierbei um einen Off-Label Use handelt, soll eine entsprechende Aufklärung des Patienten erfolgen.

**Empfehlung 2.27****neu 2023**

Bei Unverträglichkeit bzw. unzureichendem Therapieansprechen auf die Erst- und Zweitlinientherapie sollten AIH- Patienten an ein auf autoimmune Lebererkrankungen spezialisiertes Leberzentrum zur Planung einer Drittlinientherapie überwiesen werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Empfehlung 2.28****modifiziert 2023**

Komplementäre Therapien haben keinen gesicherten Stellenwert für die Therapie der AIH und sollen den Beginn einer effektiven immunsuppressiven Therapie nicht verzögern.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Hintergrund**

Wenn Azathioprin aufgrund von Nebenwirkungen nicht toleriert wird bzw. nicht auf die notwendige effektive Dosierung gesteigert werden kann, können 6-Mercaptopurin (Startdosis mit 30 - 50mg/d, als Einzeldosis) oder MMF (bis zu 2g/d, verteilt auf zwei Einzeldosen) als therapeutische Alternative eingesetzt werden<sup>230</sup>. Retrospektiven Studien zeigen Remissionsraten von 80 – 90% unter MMF-basierter Therapie bei Unverträglichkeit der Erstlinientherapie<sup>297, 298</sup>. Eine initiale Dosierung von 20mg/kg KG MMF (verteilt auf zwei Einzeldosen) wird bei pädiatrischen Patienten auf bis zu 40mg/kg KG (verteilt auf zwei Einzeldosen) gesteigert, um gastrointestinale Nebenwirkungen zu minimieren<sup>287</sup>. Für den Einsatz von 6-Mercaptopurin bei Kindern liegen keine Daten vor. Die Ergebnisse einer prospektiven Vergleichsstudie zwischen MMF und Tacrolimus bei unzureichendem Therapieansprechen der Standardtherapie sind ausstehend (NCT05221411).

Wenn es auch bei der Zweitlinientherapie der AIH zu Unverträglichkeiten und/oder zu einem unzureichenden Therapieansprechen kommt, ist eine Drittlinientherapie notwendig. Diese soll wegen der Komplexität und Risiken an einem auf autoimmune Lebererkrankungen spezialisierten Zentrum erfolgen. Für die Auswahl einer Drittlinientherapie können keine evidenzbasierten Empfehlungen ausgesprochen werden, da keine vergleichenden Studien vorliegen<sup>230</sup>. Es sollen die Vor- und Nachteile der jeweiligen Therapien ([Tabelle 9](#)) gegeneinander abgewogen werden. Neben den in [Tabelle 9](#) aufgeführten Drittlinienmedikamenten liegen auch noch Fallberichte für Sirolimus, Everolimus, Rituximab, Cyclophosphamid und Methotrexat (MTX) vor<sup>230</sup>. Vom europäischen Referenznetzwerk für seltene Lebererkrankungen (ERN RARE-LIVER) und der internationalen AIH-Studiengruppe (IAIHG) wurden Dosierschemata für die Drittlinientherapien vorgeschlagen<sup>230</sup>. Geeigneten Patienten sollte der Einschluss in laufende Studien oder Registern angeboten werden.

Es liegen keine Daten vor, die einen Stellenwert von Phytotherapeutika wie beispielsweise Mariendistel (*Silybum marianum*) oder Artischocke (*Cynara scolymus*) oder anderen Nahrungsergänzungsmitteln bei der Therapie der AIH rechtfertigen würden.

**Tabelle 9: Auswahl von Zweit- und Drittlinientherapien der AIH**

Medikament	Vorteile	Relevantesten Nebenwirkungen	Typische Dosierung	Zielspiegel
<b>Mycophenolat mofetil</b>	Breite Verfügbarkeit	Teratogenität	a) 1g zweimal tgl b) 10 – 20mg/kg KG zweimal tgl	Nicht definiert

<b>Tacrolimus</b>	Verbreitete Möglichkeit der Spiegelbestimmung (Compliance-überprüfung, Therapiesteuerung)	Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, neurologische Störungen	a) 0,06mg/kg KG zweimal tgl b) 0,05mg/kg zweimal tgl	a) <8ng/ml b) 3 – 5ng/ml
<b>Ciclosporin</b>	Verbreitete Möglichkeit der Spiegelbestimmung	Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, neurologische Störungen	a) 2mg/kg KG zweimal tgl b) 4mg/kg KG zweimal tgl	<120ng/ml
<b>Infliximab</b>	Infusionstherapie zur Sicherstellung der Therapieadhärenz	Reaktivierung Tuberkulose	5mg/kg KG in Woche 0, 2, 6, und alle 4 – 8 Wochen danach	Nicht definiert
<b>Legende:</b> a: Dosis für Erwachsene, b: Dosis für Kinder und Jugendliche				

## 2.7 Therapie der AIH - Auslassversuch

### Empfehlung 2.29

modifiziert 2023

Vor einem Auslassversuch der Therapie sollte eine biochemische Remission für mindestens zwei Jahre unter Erhaltungstherapie (vorzugsweise Monotherapie) angestrebt werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Van Gerven et al. 2013<sup>303</sup>

### Empfehlung 2.30

modifiziert 2023

Bei adulten AIH-Patienten ohne Leberzirrhose und vollständiger laborchemischer Remission über mind. 2 Jahre soll keine routinemäßige Leberbiopsie vor Auslassversuch der immunsuppressiven Therapie erfolgen.

**[Empfehlungsgrad A, Konsens]**

**Relapse Rate:** sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Ben Merabet et al. 2021<sup>304</sup>, Cavus et al. 2022<sup>305</sup>, Guirguis et al. 2018<sup>306</sup>, Hartl et al. 2015<sup>307</sup>

**PICO-Frage:** Vergleich der Relapse-Rate der AIH, wenn zuvor zur Quantifizierung der intrahepatischen Entzündung eine Leberbiopsie durchgeführt wurde vs. wenn zuvor keine Leberbiopsie durchgeführt wurde

### Empfehlung 2.31

neu 2023

Bei pädiatrischen AIH-Patienten kann eine Leberbiopsie vor dem Ausschleichen der Therapie erwogen werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens]**

**Literatur:** Mieli-Vergani et al. 2009<sup>308</sup>

**Empfehlung 2.32**

**neu 2023**

AIH-Patienten sollen vor Auslassversuch der Therapie darüber aufgeklärt werden, dass das Risiko für ein Wiederauftreten der AIH in den Folgejahren nach Ausschleichen der Therapie deutlich erhöht ist.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Van Gerven et al. 2013<sup>303</sup>

### Hintergrund

Da die AIH sich auf der Basis einer genetischen Prädisposition entwickelt, ist sie grundsätzlich als eine lebenslange Krankheit zu betrachten. Deshalb gelingt es nur bei einem geringen Anteil der Patienten, die immunsuppressive Therapie langfristig erfolgreich auszuschleichen<sup>8, 22, 303</sup>. Ein Auslassversuch sollte im Allgemeinen erst nach 2 - 3 Jahren (3 - 5 Jahre im Kindes- und Jugendalter) Therapie mit vollständiger laborchemischer Remission versucht werden. Das Rückfall-/Relapserisiko beträgt insgesamt circa 80 - 90% in den ersten 5 Jahre nach Ausschleichen<sup>303</sup>. Prädiktoren für einen frustrierten Auslassversuch sind eine persistierende histopathologische Inflammation und die Höhe der Transaminasen und des IgG (für beide Parameter auch innerhalb des Normbereiches). Ein IgG-Wert < 12g/l, niedrignormale Transaminasen und ein mHAI ≤ 3 Punkten erhöhen die Erfolgsaussichten des Auslassversuches<sup>307</sup>. In einer Arbeit, die sowohl Erwachsene als auch Kinder einschloss, waren das Alter unter 18 Jahren und das Vorliegen einer Zirrhose zum Zeitpunkt der Diagnose Indikatoren für eine schlechte Kurz- und Langzeitprognose<sup>309</sup>.

Eine Leberbiopsie muss bei adulten Patienten nicht standardmäßig vor einem Therapieauslassversuch durchgeführt werden. Die Quantifizierung der Inflammation kann hilfreich sein um einzuschätzen, wie erfolgsversprechend der Auslassversuch verlaufen wird<sup>304, 305, 307, 310</sup>. Allerdings fehlen konkrete Marker, sowohl histologisch als auch serologisch, die eine gute Vorhersagekraft für einen Relapse haben. Ein stufenweises Ausschleichen der Immunsuppression hilft dabei, ein Wiederaufflammen der Leberentzündung frühzeitig zu erkennen und um einen abrupten und starken Anstieg der Entzündung zu verhindern.

### 2.8 AIH und hepatozelluläres Karzinom (HCC)

**Empfehlung 2.33**

**modifiziert 2023**

Patienten mit einer durch AIH bedingten Leberzirrhose sollen entsprechend der nationalen Leitlinie zum HCC regelmäßig gescreent werden.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, Konsens]**

### Hintergrund

Die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms (HCC) bei AIH-Patienten ist unterschiedlich im internationalen Vergleich und abhängig von den verschiedenen Kollektiven und Populationen, die bisher analysiert wurden<sup>152, 211, 311-313</sup>. Eine Leberzirrhose ist der wichtigste Risikofaktor für das HCC bei der AIH, wobei das Risiko für ein HCC bei einer AIH-bedingten Leberzirrhose geringer ist als bei Patienten mit

einer Leberzirrhose auf dem Boden einer chronischen Virushepatitis oder einer Hämochromatose<sup>314</sup>. Für das Screening von zirrhotischen AIH-Patienten auf ein HCC wird auf die nationale Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und der biliären Karzinome“ (Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome Langversion 3.0, 2022, AWMF-Registernummer: 032/053OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/> [Zugriff am 24.07.2023])<sup>315</sup> verwiesen. Für das HCC bei AIH-Patienten besteht größerer Forschungsbedarf. Beispielsweise gehört die Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren bei fortgeschrittenen Tumorstadien aufgrund der relativ guten Wirksamkeit generell zur Erstlinientherapie des HCC. Allerdings wurde diese Therapie den AIH-Patienten in der Vergangenheit aus Sorge vor einem Schub der AIH häufig vorenthalten. Es ist hierbei allerdings völlig unklar, wie hoch das Risiko eines Schubes der AIH unter Checkpoint-Inhibitor-Therapie ist.

## 3 Leitlinie – Primär biliäre Cholangitis (PBC)

### 3.1 Pathophysiologie und Epidemiologie der PBC

Die primär biliäre Cholangitis (PBC) ist eine chronische nichteitrig granulomatöse Entzündung der Gallenwege mutmaßlich immunvermittelter Genese. Histologisch ist die PBC durch floride Gallengangsläsionen mit Schädigung der biliären Epithelzellen, ein oft dichtes portales Entzündungszellinfiltrat und einen fortschreitenden Verlust der kleinen intrahepatischen Gallengänge gekennzeichnet.

Die frühere Bezeichnung „primär biliäre Zirrhose“ ist irreführend, da diese impliziert, sich im Endstadium der Erkrankung zu befinden. Der Beschluss der Namensänderung in „primär biliäre Cholangitis“ erfolgte im November 2014 durch die europäische Lebergesellschaft EASL (European Association for the Study of the Liver) und darauffolgend durch die amerikanische Lebergesellschaft AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) und die amerikanischen Gastroenterologengesellschaft AGA (American Gastroenterological Association). Die gängige Abkürzung PBC bleibt dabei erhalten<sup>316</sup>.

Die Prävalenz der PBC variiert regional und liegt zwischen 1,9 und 40/100.000 Einwohner<sup>317</sup>. Das Lebensalter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt meist um das 5. Lebensjahrzehnt. In 90% der Fälle erkranken Frauen<sup>318</sup>.

### 3.2 Diagnose der PBC

#### Statement 3.1 modifiziert 2023

Die Diagnose einer PBC wird gestellt beim Vorliegen von mindestens 2 der 3 Kriterien:

- a) erhöhte Cholestaseparameter und hier insbesondere eine erhöhte alkalische Phosphatase (AP),
- b) antimitochondriale Antikörper (AMA), insbesondere AMA-M2, oder PBC-spezifische antinukleäre Antikörper (ANA),
- c) typische Histologie mit chronischer, nichteitriger, destruierender Cholangitis.

**[Expertenkonsens, starker Konsens]**

#### Hintergrund

Die Diagnosestellung der PBC umfasst eine laborchemische chronische Cholestase, den Nachweis von anti-mitochondrialen Antikörpern oder PBC-spezifischen anti-nukleären Antikörpern und/oder eine passende Histologie<sup>319, 320</sup>. Schätzungen gehen davon aus, dass 0,5% der Normalbevölkerung AMA-positiv sind<sup>321</sup>. In einer französischen prospektiven Studie lag die 5-Jahres-Inzidenzrate für die Entwicklung einer manifesten PBC bei Patienten mit positivem AMA-Nachweis und normaler AP bei 16%<sup>322</sup>. Die Mehrzahl dieser Patienten mit späterer Diagnose einer PBC waren Frauen (89%) und das mittlere Diagnosealter war 62 Jahre. In einer weiteren europäischen Langzeit-Beobachtungsstudie zu Patienten mit alleinigem AMA-Nachweis ohne weitere laborchemische Hinweise auf eine PBC, entwickelten hingegen im Follow-up > 6 Jahre nur etwa 10% eine PBC<sup>323</sup>.

#### Empfehlung 3.2 modifiziert 2023

Eine Leberbiopsie sollte zur Diagnosestellung nicht routinemäßig erfolgen. Sie sollte erfolgen, wenn

- a) die Diagnose unklar bleibt, weil PBC-spezifische Antikörper fehlen oder
- b) wenn eine koexistente Lebererkrankung vermutet wird, wie eine AIH oder Steatohepatitis.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Berg et al. 1982<sup>86</sup>, Nakanuma et al. 2010<sup>324</sup>, Kakuda et al. 2013<sup>325</sup>, Corpechot et al. 2013<sup>326</sup>, Nakanuma et al. 2014<sup>327</sup>

**Hintergrundtext**

Eine Leberbiopsie bei der PBC ist dann indiziert, wenn die Diagnose unklar ist bzw. mögliche zusätzliche Erkrankungen (z.B. Fettlebererkrankung oder eine toxische Leberschädigung) in Erwägung gezogen werden, die eine therapeutische Relevanz haben. Auch Patienten, die deutlich erhöhte Aminotransferasen bzw. ein deutlich erhöhtes IgG zeigen, sollten eine Biopsie erhalten, um ein Variantensyndrom mit einer AIH auszuschließen (s.u.)<sup>326, 327</sup>.

**Empfehlung 3.3****modifiziert 2023**

In der diagnostischen Abklärung einer PBC soll ein abdomineller Ultraschall erfolgen, um insbesondere eine extrahepatische Gallenwegsobstruktion auszuschließen.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Barreiros et al. 2014<sup>328</sup>, EASL Clinical Practice Guideline 2017<sup>319</sup>

**Hintergrund**

Zum Ausschluss obstruierender Gallenwegerkrankungen dient in der Initialdiagnostik ein abdomineller Ultraschall. Es existieren jedoch keine sonographischen PBC-spezifischen Charakteristika. Abdominelle Lymphknotenvergrößerungen sind bei PBC-Patienten in 87 - 97% darstellbar<sup>328-330</sup>.

**Empfehlung 3.4****modifiziert 2023**

Weiblichen erstgradig Verwandten kann ab dem 30. Lebensjahr eine PBC-Diagnostik angeboten werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**

**Literatur:** Lazaridis et al. 2007<sup>331</sup>, Mantaka et al. 2012<sup>332</sup>

**Hintergrund**

Das Vorliegen autoimmuner Erkrankungen in der Familie stellt einen Risikofaktor für eine PBC-Erkrankung bei erstgradig Verwandten dar<sup>332</sup>. Die Häufigkeit von AMA bei erstgradigen Verwandten von PBC-Patienten schwankt je nach verwendetem Detektionstest (IFT oder ELISA) und liegt zwischen 3% und 11%<sup>333, 334</sup> bzw. 18,8%<sup>335</sup>. In der größten untersuchten Kohorte von 306 erstgradigen Verwandten von PBC-Patienten war die Prävalenz von AMA in weiblichen Verwandten deutlich höher als in männlichen Verwandten<sup>331</sup>. Schwestern wiesen mit 20,7% die höchste Prävalenz auf, gefolgt von Müttern mit 15,1% und Töchtern mit 9,8%. Dagegen war die Prävalenz bei männlichen erstgradig Verwandten mit 7,8%

(Brüder), 3,7% (Väter) und 0% (Söhne) deutlich niedriger<sup>331</sup>. Ein praktisches, aber nicht evidenzbasiertes Vorgehen für ein Screening wäre, zunächst bei den Verwandten die laborchemischen Cholestaseparameter zu bestimmen und bei Auffälligkeiten die Autoantikörperdiagnostik dann anzuschließen.

### 3.3 Klinische Charakteristika und Begleitsymptome bei PBC

#### Empfehlung 3.5

modifiziert 2023

Bei Erstdiagnose und im Verlauf einer PBC sollen mögliche Begleitsymptome wie Pruritus, Fatigue, Sicca-Symptomatik und Arthralgien systematisch erfragt werden.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Hegade et al. 2019<sup>336</sup>

#### Hintergrund

Die PBC kann initial über mehrere Jahre asymptomatisch verlaufen. Dennoch entwickeln die meisten Patienten Symptome im Verlauf der Erkrankung. Der mediane Zeitraum von der Diagnose bis zur Entwicklung von Symptomen liegt zwischen 2 und circa 4 Jahren<sup>336-343</sup>.

Zu den typischen Symptomen der PBC zählen Fatigue, Pruritus sowie eine Sicca-Symptomatik. Die PBC-assoziierte Fatigue betrifft 32 - 85% der Patienten und ist charakterisiert durch eine persistierende Erschöpfung und die Unfähigkeit, Alltagsaktivitäten zu bewältigen sowie durch eine verminderte geistige und physische Leistungsfähigkeit<sup>336, 344-346</sup>. Bei mehr als 40% der Patienten ist die Fatigue von moderat bis schwerer Ausprägung und geht mit einer Lebensqualitätsminderung einher<sup>344, 345, 347-349</sup>. Andere bzw. weitere Ursachen einer Fatigue sind bei der PBC differentialdiagnostisch zu berücksichtigen, wie beispielsweise Hypothyreose, Anämie, kardiale Genese, Depression, Schlafstörungen (z.B. bedingt durch Pruritus) und eine hepatische Enzephalopathie bei bestehender Leberzirrhose.

Chronischer Pruritus wird im Laufe der Erkrankung in bis zu 70% der Fälle berichtet, wobei jeder vierte Patient an moderat bis schwerwiegenden Pruritus leidet<sup>336, 350</sup>. Durch prolongiertes und starkes Kratzen können Kratzläsionen der Haut wie Exkoriationen, Prurigoknötchen, Hämatome, Ulzerationen, Lichenifikationen, Pigmentierungsstörungen und Narben sichtbar werden, die eine Abgrenzung von primären Dermatosen erschweren. Aufgrund der gesteigerten nächtlichen Pruritusintensität kann es zu Schlafentzug, Abgeschlagenheit und Lebensqualitätsminderung kommen<sup>348</sup>. Ein stark ausgeprägter, therapieresistenter Pruritus kann zur Depression und sogar Suizidalität führen.

Die PBC-assoziierte Sicca-Symptomatik geht vor allem mit Mund- und/oder Augentrockenheit einher, kann jedoch alle Schleimhäute betreffen und somit u.a. auch zur Vaginaltrockenheit führen. Eine Mund- bzw. Augentrockenheit wird bei mehr als 60% der PBC-Patienten beobachtet<sup>351</sup>. Eine ausgeprägte Mundtrockenheit (Xerostomie) imponiert teils als Dysphagie. Sie kann zu Problemen beim längeren Sprechen und Kauen führen und erhöht das Risiko Karies oder eine orale Candidiasis zu entwickeln<sup>352</sup>. Patienten sollten daher eine regelmäßige Dentalhygiene durchführen.

#### Empfehlung 3.6

modifiziert 2023

Auf die Behandlung einer PBC-assoziierten Hypercholesterinämie kann verzichtet werden, sofern keine weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren vorliegen. Bei Vorliegen von Risikofaktoren soll eine

leitliniengerechte Diagnostik und Therapie für kardiovaskuläre Erkrankungen wie in der Allgemeinbevölkerung erfolgen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen|starke Empfehlung, Konsens]**

**Literatur:** Allocca et al. 2006<sup>353</sup>, Longo et al. 2002<sup>354</sup>

## Hintergrund

PBC-Patienten können eine Cholestase-bedingte Hypercholesterinämie aufweisen, die zu Xanthomen und/oder Xanthelasmen führen kann<sup>355, 356</sup>. Aktuell bestehen keine Hinweise, dass die PBC-assoziierte Hypercholesterinämie mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist, sofern keine weiteren Risikofaktoren vorliegen. Die LDL-Cholesterinerhöhung ist bei der PBC hauptsächlich durch ein erhöhtes Lipoprotein-X (LpX) bedingt<sup>357</sup>. LpX ist reich an freiem Cholesterin und Phospholipiden. Diese hemmen die Oxidation von LDL und senken dadurch das Arterioskleroserisiko<sup>357, 358</sup>. Bei PBC-Patienten mit Hypercholesterinämie wurde im Vergleich zu PBC-Patienten ohne Hypercholesterinämie oder gesunden Individuen keine erhöhten Risikomerkmale für eine Arteriosklerose, wie erhöhte Intima-Media-Dicke oder Karotisstenosen nachgewiesen<sup>353</sup>. Somit kann bei PBC-assoziiertem Hypercholesterinämie ohne Vorliegen weiterer Risikofaktoren derzeit nicht auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko geschlossen werden, wenngleich eine Metaanalyse ein gering erhöhtes Risiko dafür zeigen konnte<sup>354, 359</sup>. Vielmehr scheint das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie bei PBC das kardiovaskuläre Risiko zu bestimmen<sup>354, 360</sup>. Bei PBC-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko soll deshalb eine Lipiddiagnostik durchgeführt werden. Darüber hinaus spricht die Hypercholesterinämie bei PBC-Patienten auf eine Statintherapie an, die das atherogene oxidierte LDL senkt<sup>361</sup>.

### 3.4 Assoziation der PBC mit anderen immunologischen Erkrankungen

Eine Koinzidenz zwischen PBC und anderen immunvermittelten extrahepatischen Erkrankungen ist häufig ([Tabelle 10](#)). Das sekundäre Sjögren-Syndrom wird am häufigsten diagnostiziert<sup>362, 363</sup>. Aktuelle Metaanalysen schätzen die mittlere Prävalenz des Sjögren-Syndroms mit Sicca-Beschwerden bei PBC-Patienten auf 35%<sup>364</sup>. Dabei sind vor allem Xerophthalmie, Xerostomie und vaginale Sicca-Symptomatik bei PBC zu beobachten, eine Vergrößerung der Ohrspeicheldrüse ist dagegen ungewöhnlich und weist auf ein primäres Sjögren-Syndrom hin. Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom weisen zudem eine höhere Inzidenz an pulmonalen Komplikationen auf<sup>363, 365, 366</sup>.

Große internationale Kohortenstudien berichten über eine Prävalenz von 9 - 10% für die Hashimoto-Thyreoiditis und 1 - 2% für den M. Basedow bei der PBC<sup>157, 158</sup>. Das Vorhandensein einer assoziierten Schilddrüsenerkrankung sollte insbesondere bei Patienten mit Fatigue in Betracht gezogen werden. Obwohl Patienten mit PBC und immunvermittelten Begleiterkrankungen durchaus Unterschiede im klinischen Phänotyp aufweisen können, beeinflussen diese Komorbiditäten nicht das Auftreten möglicher hepatischer Komplikationen oder das transplantationsfreie Überleben<sup>155, 157, 158, 367-369</sup>. Medikamente zur Behandlung rheumatologischer Begleiterkrankungen können unter Beachtung der notwendigen Kontrollen und Kontraindikationen bei PBC-Patienten eingesetzt werden. Für den Einsatz von biologischen Basismedikamenten und Rituximab bestehen keine bekannten erhöhten Risiken bei PBC<sup>370, 371</sup>.

Tabelle 10: Immunvermittelte Erkrankungen, die mit der PBC assoziiert sein können

Häufigkeit	Assoziierte Erkrankungen	Prävalenz	Referenzen
Typisch (> 20%)	Sekundäres Sjögren-Syndrom (Sicca-Syndrom)	4 - 73% (im Mittel 35%)	154, 157, 162, 367, 372-375
Häufig (5 - 20%)	Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen	6 - 24%	154-158, 372-374, 376
	Raynaud-Syndrom	12 - 18%	154, 373
	Interstitielle Lungenerkrankungen	2 - 22% (V.a. bei Sjögren-Syndrom)	365, 366
	Systemische Sklerose, V.a. limitiert kutane Form (CREST)	2 - 17%	142, 154, 155, 157, 159, 372, 373, 377
Eher selten (< 5%)	Rheumatoide Arthritis	1 - 6%	142, 154-157, 372, 374
	Zöliakie	< 1 - 11%	154, 372, 378-381
	SLE	1 - 4%	142, 154, 157, 373, 374
	Vitiligo	2%	374

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<sup>382</sup>. Dabei sind vor allem die Fatigue und der Pruritus als schwerwiegende Belastungsfaktoren zu nennen. 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. Verglichen mit anderen chronischen Erkrankungen, wie beispielsweise Diabetes mellitus, empfanden PBC-Patienten ihre Erkrankung als größere Belastung und wiesen eine reduzierte Lebensqualität auf<sup>383</sup>.

### 3.5 Therapie der PBC

#### Empfehlung 3.7

modifiziert 2023

Als Standardtherapie der PBC soll Ursodeoxycholsäure in einer Dosierung von 13 - 15mg/kg KG/d lebenslang verabreicht werden.

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

**Biochemische Laborparameter:** moderat ⊕⊕⊕⊖ Rudic et al. 2012<sup>384</sup>, Poupon et al. 1991<sup>385</sup>

**Serious Adverse events:** niedrig ⊕⊕⊖⊖ Poupon et al. 1991<sup>385</sup>, Poupon et al. 1994<sup>386</sup>

**Überleben:** niedrig ⊕⊕⊖⊖ Poupon et al. 1994<sup>386</sup>

**PICO-Frage:** Vergleich des Überlebens und Krankheitsprogression unter UDCA vs. keine Therapie

#### Hintergrund

PBC-Patienten sollen mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) in einer Dosierung von 13 - 15mg/kg Körpergewicht/d therapiert werden, in den meisten Fällen lebenslang. Der alleinige Nachweis von AMA rechtfertigt keine Therapie.

UDCA ist eine physiologische Gallensäure, die bei Gesunden bis zu 3% des Gallensäurepools ausmacht. Durch die orale Supplementierung wird dieser Anteil auf etwa 50% gesteigert<sup>387</sup>. Als körpereigene Substanz ist UDCA sehr gut verträglich. Gelegentlich kann insbesondere zu Therapiebeginn eine erhöhte Stuhlfrequenz auftreten, weshalb eine einschleichende Dosierung empfohlen wird. Andere Nebenwirkungen sind selten und i.d.R. auf Zusatzstoffe des Medikaments zurückzuführen. Bei Unverträglichkeiten ist daher ein Präparatwechsel zu erwägen.

Mehrere placebokontrollierte Studien unterstreichen die Wirksamkeit von UDCA bei PBC-Patienten<sup>385, 386, 388-391</sup>. Prognostisch wichtige Laborparameter wie AP, AST und Bilirubin verbessern sich unter Therapie<sup>392-395</sup>. Auch die Leberhistologie wird positiv beeinflusst und die histologische Progression wird verzögert<sup>396</sup>. Allerdings konnte eine kleinere placebokontrollierte Studie nach 2 Jahren keine histologischen Effekte durch UDCA-Behandlung nachweisen<sup>397</sup>. Bei Patienten verbessert sich das transplantationsfreie Überleben unabhängig vom Stadium der Erkrankung<sup>398</sup>. Patienten in einem frühen Krankheitsstadium und mit gutem Therapieansprechen auf UDCA unterschieden sich nicht im transplantationsfreien Überleben einer gesunden Kontrollpopulation<sup>399, 400</sup>. Die Anzahl der zu behandelnden Patienten (NNT, number needed to treat) ohne bzw. mit Zirrhose, um mittels UDCA eine Lebertransplantation oder Tod zu vermeiden, beträgt lediglich 20 bzw. 4. Bei Patienten mit einer AP oberhalb des 4-fachen der Norm ist die NNT 5<sup>401</sup>.

### Empfehlung 3.8

modifiziert 2023

Das Therapieansprechen auf UDCA soll spätestens 12 Monate nach Therapiebeginn ermittelt werden, insbesondere durch die Routinelaborparameter AP, AST und Bilirubin (entsprechend der sogenannten Paris-Kriterien).

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Corpechot et al. 2011<sup>399</sup>, Lammers et al. 2014<sup>402</sup>

### Hintergrund

Das laborchemische Ansprechen auf die Erstlinientherapie mit UDCA stellt einen dynamischen Risikofaktor für die Krankheitsprogression dar und soll vor diesem Hintergrund überprüft werden<sup>388, 393</sup>. Zusätzliche Risikofaktoren für einen Progress der PBC sind eher statisch und werden zu einzelnen Zeitpunkten erhoben, wie beispielsweise Stadium der Lebererkrankung<sup>403</sup> oder ein junges Alter (< 50. Lebensjahr) bei Diagnosestellung<sup>404, 405</sup> (bezüglich Risikofaktoren für Krankheitsprogression siehe 5.6 „Verlauf, Prognose und Überwachung der PBC“). Die Frage nach Einleitung einer Zweitlinientherapie wurde bisher vorrangig mit dem unzureichenden Abfall der Cholestasewerte unter UDCA-Therapie als Risikofaktor für Krankheitsprogression verknüpft. Das biochemische Ansprechen soll nach spätestens 12 Monaten UDCA-Therapie evaluiert werden, vermutlich kann diesbezüglich aber bereits nach 6 Monaten eine zuverlässige Aussage getroffen werden<sup>406</sup>. Normwertiges Bilirubin sowie eine AP < 1,5x ULN (upper limit of normal, oberer Grenzwert des Referenzbereichs; Paris-II Kriterien)<sup>399</sup> oder eine AP

< 1,67x ULN (Toronto-Kriterien)<sup>407</sup> stellen etablierte Kriterien für die Beurteilung des Therapieansprechens dar. Anhand von multizentrischen Kohortenstudien wurden noch strengere Therapieziele vorgeschlagen, wie Bilirubin mit < 0.6x ULN und normwertige AP, insbesondere für Patienten mit weiteren Risikofaktoren für eine Krankheitsprogression<sup>408</sup>. Eine regelmäßige Surveillance ist notwendig, um ein Voranschreiten der Erkrankung frühzeitig zu erkennen<sup>409</sup>. Dies beinhaltet die jährliche Evaluation des Therapieansprechens anhand der Routinelaborparameter und idealerweise durch zusätzliche LSM, um die Entwicklung einer fortgeschrittenen Fibrose frühzeitig zu erkennen<sup>191, 202</sup>.

**Empfehlung 3.9****neu 2023**

Bei unzureichendem Ansprechen auf eine UDCA-Therapie und/oder fortgeschrittener Lebererkrankung (hochgradige Fibrose, erhöhtes Bilirubin und erniedrigtes Albumin) sollte Kontakt mit einem auf autoimmune Lebererkrankungen spezialisierten Leberzentrum aufgenommen werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]**

**Literatur:** Hirschfield et al. 2020<sup>410</sup>

**Empfehlung 3.10****modifiziert 2024**

Bei Patienten mit unzureichendem UDCA-Ansprechen und Risiko der Krankheitsprogression sollte eine Zweitlinientherapie in Kombination mit UDCA erfolgen. Die Zweitlinientherapie sollte unter Berücksichtigung des Stadiums der Erkrankung, Alter des Patienten, der Symptomlast und zusätzlichen therapeutischen Effekte der Medikamente erfolgen.\*

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens, 3 Enthaltungen aufgrund von COI]**

\*Soweit es sich um einen Off-Label Use handelt, soll hier eine Aufklärung des Patienten erfolgen.

**Hintergrund**

Risikofaktoren für Krankheitsprogression, Mortalität und Notwendigkeit einer Lebertransplantation sind unzureichendes Therapieansprechen auf eine UDCA-Therapie, jüngeres Alter (< 50. Lebensjahr) bei Diagnose und Hinweise auf ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium (z.B. VCTE > 10 kPa)<sup>404</sup>. Weniger gut belegt gelten auch das männliche Geschlecht und der Nachweis von anti-gp210 Antikörpern als ungünstige Prognosefaktoren (siehe Kapitel 3.6).

Zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung bestand für keine der verfügbaren Zweitlinientherapien jenseits der Verbesserung von Surrogatmarkern eine klare Evidenz für verbesserte klinische Endpunkte wie Entwicklung einer Leberzirrhose, Leber-assoziierte Komplikationen oder Notwendigkeit einer Lebertransplantation. Nutzen und Risiken der vorhandenen und neu verfügbaren Zweitlinientherapien müssen daher individuell abgewogen werden.

Die Gallensäure **Obeticholsäure (OCA)**, ein hochaffiner Farnesoid-X-Rezeptor-Agonist, wurde als Zweitlinientherapie bei PBC-Patienten mit unzureichendem UDCA-Ansprechen in Kombination mit

UDCA sowie als Monotherapie bei UDCA-Unverträglichkeit untersucht. In der Phase-III-Studie (POISE) war ein unzureichendes Ansprechen auf UDCA als AP > 1,67x ULN und/oder eine Erhöhung des Serumbilirubins bis zum 2x ULN definiert. Patienten, die eine OCA-Anfangsdosis von 5 mg/d erhielten, mit der Option diese nach 6 Monaten bei unzureichendem Ansprechen und guter Verträglichkeit auf 10 mg/d zu steigern, erreichten in 46% der Fälle den primären Endpunkt definiert als Abfall der AP auf < 1,67x ULN, mindestens um 15% des Ausgangswerts sowie Normalisierung des Serumbilirubins. Höhere OCA-Dosierungen zeigten kein besseres biochemisches Ansprechen, führten aber vermehrt zu Pruritus<sup>411</sup>. Pruritus stellt allgemein die relevanteste Nebenwirkung von OCA dar und führte bei 4% der Patienten im 6-Jahres-Follow-up der Zulassungsstudie zum Therapieabbruch<sup>412</sup>. Ferner wird unter OCA gehäuft eine LDL-Erhöhung beobachtet<sup>411, 413</sup>. Neben der Verbesserung prognostischer Scores<sup>414</sup> führte eine Therapie mit OCA auch zur signifikanten Verbesserung histologischer Parameter<sup>415</sup>. Eine Studie verglich kürzlich die 209 mit OCA-behandelten Patienten der POISE-Studie mit PBC-Patienten aus der Global PBC und UK PBC-Kohorte über einen Zeitraum von 6 Jahren. Wenngleich während dieser kurzen Therapiedauer die OCA-behandelten Patienten einen deutlichen Vorteil für Endpunkte wie hepatische Dekompensation und transplantationsfreies Überleben mit einer Risikoreduktion von 70-80% aufwiesen, soll angemerkt werden, dass dabei in einer Studie behandelte Patienten mit Patienten aus internationalen Registern verglichen wurden<sup>416</sup>.

Nach Erhalt der bedingten Zulassung wurden von der FDA, EMA, BfArM und Swiss Medic aufgrund negativer Ereignisse unter OCA bei dekompensierter Leberzirrhose, eine Kontraindikation für OCA bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose und vorherigem Dekompensationsereignis ausgesprochen. In einem weiteren Schritt wurde von der FDA und Swiss Medic die Behandlung von Patienten mit Hinweis auf eine portale Hypertension als kontraindiziert angesehen. Diese Empfehlungen basieren auf Fallberichten von akutem Leberversagen vermutlich in Folge einer OCA-Überdosierung bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung<sup>417</sup>.

Die für eine Marktzulassung von den Behörden auferlegte Phase IIIb-Studie untersuchte OCA gegenüber Placebo über 8 Jahre bei PBC-Patienten in überwiegend fortgeschrittenen Krankheitsstadien hinsichtlich klinischer Endpunkte wie hepatische Dekompensation, Notwendigkeit einer Lebertransplantation und Leber-assoziierte Mortalität. Die in dieser Studie untersuchten Patienten wären jedoch aufgrund klinischer Zeichen einer portalen Hypertension zu einem relevanten Anteil (51.8% unter OCA; 59.0% unter Placebo) nach der Zulassungsanpassung nicht für eine Behandlung zugelassen gewesen. Hinsichtlich der klinischen Endpunkte konnten keine Unterschiede zwischen OCA und Placebo erreicht werden. In einer Post-hoc Analyse der nach der neuen FDA-Zulassung behandelten Patienten (OCA: N=81; Placebo: N=68), wurden mehr Transplantationen (7 gegenüber 1) in der OCA-behandelten Gruppe berichtet (<https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/updated-agenda-information-september-13-2024-meeting-gastrointestinal-drugs-advisory-committee#event-information; Intercept Präsentation ab Slide CC64; FDA Slide 47>). Unter den transplantierten Patienten befanden sich sechs zu Beginn der Studie möglicherweise nicht-zirrhose Patienten. Es sei allerdings angemerkt, dass eine unterschiedliche mediane Behandlungsdauer (OCA: 29.6 Monate; Placebo: 19.0 Monate) vorlag. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie empfahl im Juni 2024 das Beratungsgremium der EMA, die bedingte Zulassung von OCA zu widerrufen. Zum aktuellen Zeitpunkt (September 2024) der Leitlinienerstellung wurde gerichtlich eine Aussetzung der Entscheidung der Europäischen

Kommission erwirkt. Damit bleibt die bedingte Marktzulassung von Obeticholsäure zur Behandlung der PBC in Europa zunächst weiter in Kraft. Das Beratungsgremium der FDA hat am 13. September 2024 gegen ein günstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis von Obeticholsäure zur Zweitlinien-Behandlung von PBC-Patienten gestimmt, wobei die endgültige Entscheidung über die weitere Marktzulassung von Obeticholsäure in den USA durch die FDA noch aussteht (<https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/updated-agenda-information-september-13-2024-meeting-gastrointestinal-drugs-advisory-committee#event-information>).

**Fibrate**, nukleäre Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor-(PPAR)-Agonisten, sind zur Therapie der Hyperlipidämie zugelassen. Eine Metaanalyse von Phase-II-Studien und mehreren Kohortenstudien belegt, dass die Kombinationstherapie von Bezafibrat und UDCA biochemische Marker wie AP und Serumbilirubin bei Patienten mit unzureichendem UDCA-Ansprechen signifikant reduziert<sup>418-421</sup>. Im BE-ZURSO-Trial, einer randomisierten Phase-III-Studie, wurden 100 Patienten, die gemäß der Paris-II Kriterien auf eine UDCA-Therapie nicht angesprochen hatten, entweder mit einer Kombination aus 400 mg Bezafibrat pro Tag und UDCA oder mit UDCA und Placebo behandelt. Der Endpunkt normwertige AST, ALT, AP, modifizierte Prothrombinzeit sowie normwertiges Bilirubin wurde in der Bezafibrat-Gruppe bei 31% der Patienten erreicht gegenüber 0% in der Placebo-Gruppe. Zwei Drittel der Patienten wiesen eine komplette Normalisierung ihrer AP-Werte auf. Ferner wurde eine Abnahme der Lebersteifigkeit sowie eine signifikante Reduktion von Pruritus beobachtet<sup>422</sup>. In einer japanischen Kohorte verbesserte sich zudem das transplantationsfreie Überleben unter Bezafibrat<sup>423</sup>. Allerdings handelt es sich hierbei um eine retrospektive Kohorten-Analyse, wobei Angaben zur Dosierung von UDCA und Bezafibrat, Indikation einer Zweitlinientherapie, sowie klinische und laborchemische Parameter zu Therapiestart und im Therapieverlauf fehlen und das Therapieansprechen nicht berücksichtigt wird.

Zu den Nebenwirkungen von Fibraten zählen Myalgien, gastrointestinale Beschwerden und ein Anstieg der Nierenretentionsparameter. Eine Hepatotoxizität wurde in 6% der Fälle beobachtet, die teils einer Steroidtherapie bedurfte<sup>423, 424</sup>. Ein entsprechendes Monitoring ist daher notwendig. Bei dekompensierter Leberzirrhose oder eingeschränkter Nierenfunktion sind Fibrate kontraindiziert.

Die Wirksamkeit in der Zweitlinientherapie von OCA und Fibraten jeweils in Kombination mit UDCA wurde in einer retrospektiven, multizentrischen, internationalen Studie direkt miteinander verglichen. Hier konnten Fibrate die AP effektiver senken, bei OCA fanden sich niedrigere Serumtransaminasen, so dass für keine Kombinationstherapie eine klare Überlegenheit bestand<sup>425</sup>. Neben den günstigeren Kosten spricht für Fibrate deren antipruritogene Wirkung<sup>426</sup>. Fibrate sind allerdings für die PBC-Therapie nicht zugelassen.

Es existieren wenige, aber vielversprechende Daten zur möglichen additiven Wirkung einer Dreifachtherapie aus UDCA, OCA sowie Fibraten bei PBC-Patienten, die auf eine Zweitlinientherapie (UDCA+OCA oder UDCA+Fibrat) nicht ausreichend angesprochen haben<sup>427, 428</sup>.

Die **neuen PPAR-Agonisten Elafibranor** und **Seladelpar** wurden in zwei grossen Phase-III-Studien auf den Surrogatmarker-Endpunkt, definiert als Abfall der AP auf < 1,67x ULN, mindestens um 15% des Ausgangswerts sowie Normalisierung des Serumbilirubins, untersucht. Dieser wurde in der ELAVITE-

Studie in 51.0% der mit Elafibranor, in der RESPONSE-Studie in 61.7% der mit Seladelpar behandelten Patienten erreicht. Elafibranor wurde im September 2024 von der EMA zugelassen.

### Empfehlung 3.11 modifiziert 2023

Bei Pruritus kann zusätzlich das Austauschharz Colestyramin in zeitlichem Abstand (2 - 4 Stunden) zur Einnahme von UDCA und ggf. weiteren Medikamenten eingesetzt werden. Wenn die Patienten noch kein Bezafibrat in ihrer Therapie hatten, kann alternativ Bezafibrat eingesetzt werden. Dabei handelt es sich um einen Off-Label-Use.

**[Empfehlungsgrad 0, Konsens]**

**Colestyramin Pruritusverbesserung:** LOW ⊕⊕⊖⊖ Duncan et al. 1984<sup>429</sup> (RCT, i.v. Colestyramin vs. Placebo, 7 PBC Patienten, über 8 Tage), Xu et al. 2022<sup>430</sup> (Metaanalyse, relevante Indirektheit da Colestyramin nicht allein, sondern nur in Kombination mit UDCA untersucht wurde)

**Bezafibrat Pruritusverbesserung:**

LOW ⊕⊕⊖⊖ Shen et al. 2021<sup>431</sup> (Metaanalyse, unterschiedliche Fibrate, 2 RCTs und 5 Observationsstudien)

MODERATE (⊕⊕⊕⊖) de Vries et al. 2021<sup>432</sup> (RCT, relevante Indirektheit, da mehr PSC- als PBC-Patienten)

HIGH (⊕⊕⊕⊕) Xu et al. 2022<sup>430</sup> (Metaanalyse, RCTs)

**PICO-Frage:** Vergleich der Verbesserung des Pruritus unter Colestyramin vs. Bezafibrat.

### Empfehlung 3.12 neu 2023

Bei Ineffektivität oder Unverträglichkeit von Colestyramin oder Bezafibrat sollte eine Off-Label Therapie mit Rifampicin in einer Dosierung von 150 - 600mg/d erwogen werden. Als weitere Off-Label-Alternativen können Naltrexon oder Sertralin eingesetzt werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung|Empfehlung offen, Konsens]**

**Literatur:** Ghent et al. 1988<sup>433</sup>, Bachs et al. 1989<sup>434</sup>, Podesta et al. 1991<sup>435</sup>, Tandon et al. 2007<sup>436</sup>, Mayo et al. 2007<sup>437</sup>, Corpechot et al. 2011<sup>399</sup>,

## Hintergrund

Neben einer optimalen topischen Therapie, wie Urea-, Polidocanol- oder Menthol-haltige Salben bzw. Cremes, stehen für Patienten mit PBC mehrere medikamentöse Therapieansätze zur Behandlung des cholestatischen Pruritus zur Verfügung. Wenngleich Antihistaminika im klinischen Alltag immer noch häufig eingesetzt werden, weisen sie keinen Nutzen jenseits des Placeboeffekts auf <sup>438</sup>. Als einziges zugelassenes Medikament steht das Austauschharz Colestyramin in Dosierungen von 4 - 16 g/d zur Verfügung. In älteren, placebokontrollierten Studien mit kleinen Patientenzahlen reduzierte Colestyramin die Pruritusintensität innerhalb von 2 - 4 Wochen<sup>429, 439</sup>. Patienten sollen einen 2 - 4stündigen Abstand zwischen der Einnahme von Colestyramin und anderen Medikamenten einhalten, insbesondere

von UDCA oder OCA, um das Risiko einer unzureichenden Aufnahme dieser Medikamente zu minimieren<sup>440</sup>. Bei unzureichender Besserung des Pruritus nach 2 - 4wöchiger Einnahme oder Intoleranz kann Colestyramin abgesetzt und auf die off-label Medikamente Bezafibrat oder Rifampicin gewechselt werden.

Ein antipruriginöser Nutzen von Bezafibrat wurde bereits in mehreren kleinen, nicht-kontrollierten Fallserien beschrieben<sup>426, 431</sup>. In der BEZURSO-Studie verringerte Bezafibrat die Pruritusintensität um 75%, allerdings war bei Studieneinschluss die Intensität nur sehr mild ausgeprägt mit durchschnittlich 1/10 auf einer numerischen Ratingskala<sup>422</sup>. Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie untersuchte Bezafibrat spezifisch auf den antipruriginösen Effekt bei Patienten mit PBC, PSC und sekundär sklerosierender Cholangitis (SSC) mit moderatem bis schwerwiegendem Pruritus mit > 5/10 auf einer visuellen Analogskala (VAS). Bei PBC-Patienten reduzierte sich die Pruritusintensität um mindestens 50% in 55% der Fälle (N=11) gegenüber 13% unter Placebo (N=15)<sup>432</sup>. Typische Nebenwirkungen von Bezafibrat sind u.a. Leberwerterhöhungen, Myalgien/Myopathien und Einschränkungen der Nierenfunktion.

Das Antibiotikum Rifampicin erwies sich in mehreren randomisierten, placebokontrollierten Studien zur Behandlung des Pruritus als wirksam<sup>433-436</sup>. In vielen Fällen ist bereits eine Dosis von 150 - 300 mg/d effektiv. Es besteht ein Interaktionspotenzial mit anderen Medikamenten wie oralen Antikoagulanzen, oralen Kontrazeptiva, Immunsuppressiva oder Antiepileptika. Eine Hepatotoxizität wird in etwa 5% der Fälle in der Langzeitanwendung beobachtet<sup>441, 442</sup>.

Weitere Off-Label-Therapien zur Behandlung des Pruritus stellen Naltrexon (12,5 - 50 mg/d), Sertralin (75 - 100 mg/d)<sup>437</sup>, Gabapentin (100 - 3600 mg/d) oder Pregabalin (75 - 600 mg/d) dar<sup>319, 443</sup>. Inhibitoren des ilealen Gallensaltztransporters (ileal bile acid transporter, IBAT), die sehr effektiv den Pruritus bei pädiatrischen Cholestasesyndromen verbessern, wurden bei PBC-Patienten in Phase II Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen untersucht<sup>444-446</sup>. Als nicht-medikamentöse Therapien von Pruritus liegen Fallberichte zur UVB-Lichttherapie, Plasmapherese, Albumindialyse (z.B. MARS®, Prometheus®), oder externen/nasobiliären Drainage vor, die an erfahrenen Zentren eingesetzt wurden<sup>319, 443</sup>.

### 3.6 Verlauf, Prognose und Überwachung der PBC

#### Empfehlung 3.13

modifiziert 2023

Eine klinische und laborchemische Kontrolle der Patienten sollte im ersten Jahr nach Diagnosestellung nach 3, 6 und 12 Monaten erfolgen. Im weiteren Verlauf sollte die Kontrolle risikoadaptiert an Krankheitsstadium und Therapieansprechen sowie ggfs. unter Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren erfolgen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Hirschfield et al. 2020<sup>410</sup>

#### Empfehlung 3.14

neu 2023

Nicht-invasive Parameter/Scores bzw. Elastographieverfahren sollten im Verlauf zur Prognoseabschätzung und zum Monitoring der PBC herangezogen werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Corpechot et al. 2012<sup>191</sup>, Corpechot et al. 2022<sup>202</sup>

## Hintergrund

In den letzten Jahren wurden verschiedene Risikofaktoren beschrieben, die mit einer Krankheitsprogression und einem höheren Risiko für Mortalität und Notwendigkeit einer Lebertransplantation bei PBC einhergehen. Zu den Risikofaktoren, die mit einer ungünstigen Prognose assoziiert wurden, zählen das männliche Geschlecht sowie ein jüngeres Alter (< 50 Jahre) bei Erstdiagnose<sup>404</sup>. Da männliche PBC-Patienten im Vergleich zu Frauen mit PBC oftmals später diagnostiziert und therapiert werden, ist bei Männern jedoch vermutlich weniger das Alter als entscheidender Einflussfaktor zu werten, sondern vielmehr die verzögerte Diagnosestellung und damit ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium. In weiteren Studien multizentrischer PBC-Kohorten konnte dementsprechend das männliche Geschlecht nicht als unabhängiger Risikofaktor nachgewiesen werden<sup>405, 409</sup>.

Die Diagnose einer PBC wird in den letzten Jahrzehnten zunehmend in höherem Alter gestellt, die Patienten befinden sich jedoch bei Diagnosestellung in einem milderem Krankheitsstadium<sup>447</sup>. Diese epidemiologischen Veränderungen sowie die verbesserten diagnostischen und therapeutischen Optionen haben Auswirkungen auf das Gesamtüberleben. So ist die leberbedingte 10-Jahres-Mortalität von 35% in den 1970-er Jahren auf 6% in den 2000-er Jahren signifikant zurückgegangen<sup>447</sup>.

Die Überwachungsstrategien sollten an Krankheitsstadium, Therapieansprechen und weiteren Risikofaktoren wie Alter und Komorbiditäten ausgerichtet werden. Biochemische Ansprechraten auf UDCA liegen in großen internationalen Kohorten zwischen 50% (Paris-II-Kriterien) und 83% (GLOBE score)<sup>447</sup>. Zur Abschätzung des individuellen Risikos für die Krankheitsprogression und die Entwicklung damit assoziierter Komplikationen können prognostische Scores der UK-PBC Research Group oder der Global PBC Study Group herangezogen werden, die in ihrer Diskriminierungsfähigkeit vergleichbar sind<sup>432</sup>. Im Gegensatz zu konventionellen binären Kriterien (z.B. Paris-II-Kriterien oder Toronto-Kriterien) wurden diese Scores basierend auf großen, multizentrischen Kohorten erstellt und berücksichtigen sowohl das Krankheitsstadium (Albumin, Bilirubin, Thrombozytenzahl)<sup>409</sup> als auch das Alter bei Diagnosestellung<sup>404</sup> als wichtige prognostische Faktoren. Ein GLOBE-Score > 0,30 nach einem Jahr Standardtherapie ist für ein signifikant verkürztes transplantationsfreies Überleben bei PBC-Patienten gegenüber Gesunden prädiktiv<sup>448</sup>.

In multizentrischen PBC-Kohorten konnte zudem die Erkenntnis gewonnen werden, dass Patienten, die unter der Standardtherapie ein niedrig-normales Bilirubin erreichten ( $\leq 0,6x$  ULN) signifikant höhere Überlebensraten im Vergleich zu Patienten mit normwertigem Bilirubin oberhalb dieser Schwelle aufweisen<sup>408</sup>. In ähnlicher Weise zeigten PBC-Patienten, die bei laborchemischem Ansprechen auf die Standardtherapie (AP < 1,5x ULN) erhöhte  $\gamma$ GT-Spiegel (> 3,2x ULN) aufwiesen, ein höheres Risiko für leberbezogene Mortalität und die Notwendigkeit einer Lebertransplantation im Vergleich zu PBC-Patienten, die die Therapiekriterien erfüllten und zudem niedrigere  $\gamma$ GT-Werte hatten<sup>449</sup>. Inwieweit ein erhöhter IgM-Spiegel als unabhängiger prognostischer Faktor gewertet werden kann, bleibt aufgrund der limitierten Datenlage unklar<sup>450</sup>.

Nachweis und Titer von AMA-M2-Antikörpern korrelieren weder mit Krankheitsschwere noch klinischem Verlauf. Diese müssen daher nicht wiederholt bestimmt werden. Einzelne Kohortenstudien legen eine

Assoziation von anti-gp210-Antikörpern mit schnellerer Krankheitsprogression und anti-Zentromer-Antikörpern mit der Entwicklung portal-hypertensiver Komplikationen nahe<sup>104, 105, 451-453</sup>.

Bei Patienten, die eine Leberbiopsie erhalten, sind das histologische Stadium sowie eine Duktopenie mit > 50% Gallengangverlust Prädiktoren für die Fibroseprogression, während die Datenlage für das Ausmaß der lymphozytären Interface-Hepatitis als prognostischer Faktor widersprüchlich ist<sup>407, 454, 455</sup>.

Die kumulative Inzidenz einer ersten hepatischen Dekompensation (Aszites, hepatische Enzephalopathie, Varizenblutung) ist abhängig von biochemischen Kriterien des Therapieansprechens (GLOBE-Score)<sup>448</sup> und Surrogatmarkern der Leberfibrose (APRI-Score)<sup>456</sup> und liegt zwischen < 5% (Ansprechen im GLOBE-Score und APRI  $\leq 0,54$ ) und > 40% (Nichtansprechen im GLOBE-Score und APRI  $> 0,54$ ) innerhalb von 15 Jahren<sup>457</sup>. Nach Dekompensation beträgt das mediane transplantationsfreie Gesamtüberleben wie bei anderen Ätiologien der chronischen Lebererkrankung etwa 2 Jahre<sup>457</sup>. Ein relevanter Anteil von PBC-Patienten kann bereits in frühen Krankheitsstadien vor der Entwicklung einer Leberzirrhose eine klinisch signifikante portale Hypertension mit präsinusoidalem Block entwickeln<sup>458</sup>. PBC-Patienten können zudem eine nodulär regenerative Hyperplasie (NRH) entwickeln, die zur portalen Hypertension ohne Vorliegen einer Leberzirrhose führen kann<sup>459</sup>.

Auch die LSM mittels TE eignet sich zur Risikostratifikation für die Ereignisse Dekompensation, Lebertransplantation oder Tod bei der PBC. PBC-Patienten mit LSM (VCTE)  $< 8$  kPa weisen ein geringes, Patienten mit  $> 15$  kPa ein deutlich erhöhtes Risiko auf<sup>202</sup>. Ein VCTE-Grenzwert von 10,2 kPa wurde in einer multizentrischen Studie für die Vorhersage einer Leberdekomensation unabhängig vom Therapieansprechen und GLOBE-Score ermittelt<sup>195</sup>. Eine weitere multizentrische Kohorten-Studie unterstreicht zudem, dass die Risikobewertung bezüglich einer fortgeschrittenen Fibrose bei PBC durch die Kombination von VCTE mit dem GLOBE-Score bzw. biochemischen Kriterien des Therapieansprechens (Paris-II) weiter verbessert werden kann<sup>202</sup>.

### Empfehlung 3.15

neu 2023

Bei Vorliegen einer Leberzirrhose soll gemäß der aktuellen S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome“ alle 6 Monate eine Ultraschalluntersuchung der Leber durchgeführt werden. Zusätzlich kann eine Überwachung mittels AFP-Bestimmung im Blut erfolgen. Darüber hinaus kann eine Überwachung mittels Ultraschalls bei weiteren Risikofaktoren wie Verdacht auf höhergradige Fibrose in der Elastographie (TE  $\geq 10$  kPa) und/oder fehlendem biochemischem Therapieansprechen erfolgen.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung|Empfehlung offen, starker Konsens]**

**Literatur:** Voesch et al. 2022<sup>315</sup>, Natarajan et al. 2021<sup>460</sup>

### Hintergrund

Das Vorhandensein einer Leberzirrhose stellt auch bei PBC-Patienten den entscheidenden Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC dar. Die gepoolte HCC-Inzidenzrate bei Patienten mit PBC und Leberzirrhose beträgt 13,1 pro 1000 Personenjahre gegenüber 2,7 pro 1000 Personenjahre bei Patienten ohne Leberzirrhose<sup>460</sup>. Ein erhöhtes HCC-Risiko ist mit dem Krankheits- und Fibrorestadium sowie un-

zureichendem biochemischen Therapieansprechen nach 12 Monaten assoziiert. Alter, männliches Geschlecht, Thrombozytopenie und Nichterreichen eines biochemischen Ansprechens nach Paris-I-Kriterien sind weitere prädiktive Faktoren für die Entwicklung eines HCC<sup>461</sup>. Die kumulativen 10-Jahres-Inzidenzen liegen zwischen < 5% bei Patientinnen mit laborchemischem Ansprechen und mehr als 30% bei männlichen Patienten ohne adäquates Therapieansprechen auf UDCA<sup>461</sup>.

### 3.7 PBC-AIH Varianten-Syndrom

#### Empfehlung 3.16

modifiziert 2023

Bei klinischem Verdacht auf Vorliegen einer AIH bei bestehender PBC, insbesondere bei dysproportionaler nekroinflammatorischer Aktivität (Transaminasen > 5x ULN) und/oder deutlicher IgG-Erhöhung bzw. Nachweis AIH-typischer Autoantikörper, sollte eine Leberbiopsie zur histopathologischen Begutachtung erfolgen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Chazouilleres et al. 1998<sup>462</sup>, Boberg et al. 2011<sup>463</sup>

#### Empfehlung 3.17

modifiziert 2023

Wird zusätzlich zur PBC eine AIH diagnostiziert (Varianten-Syndrom), soll ergänzend zur Therapie der PBC eine immunsuppressive Therapie zur Behandlung der AIH ([Leitlinie – Autoimmune Hepatitis \(AIH\)](#)) erfolgen.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Mack et al. 2020<sup>65</sup>

### Hintergrund

Das gleichzeitige oder sequenzielle Auftreten typischer Zeichen einer PBC und einer AIH wird als Varianten-Syndrom bezeichnet (auch „PBC/AIH-Overlap (Überlappungs)-Syndrom“, „hepatitische Form der PBC“, „PBC mit sekundärer AIH“). Es gibt keine allgemein akzeptierten Kriterien für die Diagnose eines Varianten-Syndroms. In der klinischen Praxis werden häufig die Paris-Kriterien von 1998 angewandt und basiert auf biochemischen, serologischen und histologischen Kriterien, die nicht alle gleichzeitig erfüllt sein müssen. Für die Erfüllung der Paris-Kriterien müssen jeweils zwei der drei folgenden Bedingungen zur Diagnose eines Varianten-Syndroms vorliegen, d.h. (A) ALT > 5x ULN, (B) IgG > 2x ULN und/oder positiver anti-SMA-Nachweis und (C) Leberbiopsie mit mäßiger oder stark ausgeprägter lymphozytärer Interface-Hepatitis<sup>462</sup>. Diese Kriterien sind unter Umständen zu strikt und sie treffen bei etwa 2 - 9% der Patienten mit PBC zu<sup>165, 462, 464</sup>. Das Vorliegen von anti-SLA/LP-Autoantikörpern<sup>465</sup> oder anti-dsDNA-Antikörpern<sup>466</sup> kann auf ein PBC-AIH Varianten-Syndrom hindeuten. Eine leichte Interface-Aktivität findet sich hingegen auch bei der PBC, ohne dass ein Varianten-Syndrom vorliegen muss<sup>467</sup>. Insgesamt wurde in Abhängigkeit der angewandten Diagnosekriterien bei 2 - 19% der Patienten die Diagnose eines Varianten-Syndrom gestellt<sup>165</sup>. Allerdings sind ein positiver ANA-Titer und leicht erhöhte Transaminasen nicht ausreichend, um bei einer PBC ein Varianten-Syndrom mit AIH zu diagnostizieren. Bei ANA-Nachweis sollte das Vorliegen PBC-spezifischer ANA (sp100, gp210) überprüft werden. Insbesondere bei erhöhten IgG-Spiegeln sowie persistierend erhöhten bzw. ansteigenden Transaminasen

ist der Verdacht auf ein Varianten-Syndrom mit AIH gegeben und eine histologische Bestätigung anzustreben. Bis zu 4% der Patienten mit typischer PBC entwickeln Charakteristika einer AIH innerhalb von 0,5 bis 13 Jahren<sup>468</sup>.

Eine Progression der Lebererkrankung mit hepatischer Dekompensation, der Notwendigkeit einer Lebertransplantation und frühzeitiger Tod treten bei Patienten mit PBC-AIH Varianten-Syndrom signifikant häufiger auf als bei Vorliegen einer PBC ohne Charakteristika einer AIH<sup>468-471</sup>. Die Diagnose eines Varianten-Syndroms erfordert deshalb zusätzlich zu UDCA eine ergänzende immunsuppressive Therapie wie bei AIH (*Leitlinie – Autoimmune Hepatitis (AIH)*).

## 4 Leitlinie – Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC)

### 4.1 Diagnose und Differentialdiagnose der PSC

#### Empfehlung 4.1

modifiziert 2023

Bei anhaltend erhöhten Cholestaseparametern soll differentialdiagnostisch das Vorliegen einer PSC abgeklärt werden. In diesem Fall soll eine MRT inklusive MRCP als primäre Diagnostik erfolgen.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Chapman et al. 1980<sup>122</sup>

#### Hintergrund

Der Verdacht auf das Vorliegen einer PSC besteht bei rezidivierend oder chronisch erhöhten Cholestaseparametern, insbesondere bei fehlenden Anhaltspunkten für andere Differenzialdiagnosen. Erhöhte Leberwerte finden sich im Krankheitsverlauf bei bis zu 30% aller Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED). Diesen kann neben der PSC auch einer Reihe koinzidenter Erkrankungen sowie Medikamentennebenwirkungen zugrunde liegen ([Tabelle 11](#)). Bei Verdacht auf eine PSC ist eine MRT inklusive MRCP die Diagnostik der ersten Wahl<sup>122</sup>.

Insbesondere bei Säuglingen sowie im Kleinkindes- und Schulalter ist bei Verdacht auf eine PSC eine sorgfältige differentialdiagnostische Abklärung erforderlich, da eine sklerosierende Cholangitis auch Ausdruck einer Gallengangsatresie, von Ziliopathien, hämato-immunologischen oder infektiösen Erkrankungen sein kann ([Tabelle 11](#)). Daten zur Prävalenz der PSC im Kindes- und Jugendalter sind spärlich. Eine populationsbasierte multizentrische Studie sowie eine retrospektive Erhebung in den USA schätzten die Prävalenz der PSC auf 0,2/10.000 Kinder im Vergleich zu bis zu 16/100.000 bei Erwachsenen<sup>472-474</sup>.

Tabelle 11: Formen der sklerosierenden Cholangitis und Assoziation mit Erkrankungen

Kategorie	Erkrankungsgruppe	Assoziierte Erkrankungen
primär	Primär-sklerosierende Cholangitis (PSC)	
PSC in Assoziation mit	Chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen	M. Crohn, Colitis ulcerosa
	Autoimmunerkrankungen	AIH Autoimmunpankreatitis IgG4-assoziierte Cholangitis Zöliakie Thyreoiditis Lupus erythematodes Psoriasis Sarkoidose

		Mastzell-Cholangiopathie
	Seltenen genetischen Erkrankungen	Neonatales Ichtyosis-sklerosierendes Cholangitis-Syndrom Kabuki-Syndrom
sekundär	Chronisch-obstruktiv	Choledocholithiasis Cholangiokarzinom Choledochuszysten Portal hypertensive Biliopathie Chronische Pankreatitis Sichelzellanämie-assoziiert
	ischämisch	Critical illness Hereditäre hemorrhagische Teleangiektasie Systemische Vaskulitis Intraarterielle Chemotherapie Leberarterienthrombose
	Immundefekte, Infektionen	AIDS-assoziierte Cholangiopathie ( <i>Cryptosporidium</i> ) Angeborene, kombinierte Immundefekte Agammaglobulinämie Rekurrierende pyogene Cholangitis Parasitäre Cholangitis
	Maligne Erkrankungen, Neoplasien	Cholangiokarzinom Diffuse intrahepatische Metastasierung Langerhanszell-Histiozytose Lymphom
	Verletzungen	Postoperative Gallengangstenose Post-ischämische Cholangiopathie
	Medikamente	Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren (Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab) Ketamin
	Anderen Erkrankungen	Gallengangatresie Zystische Fibrose ABCB4-Defizienz DCDC2-Defizienz ABCC12-Defizienz

Die PSC zeigt eine starke Assoziation mit CED und zwar mit einer Prävalenz einer CED von ca. 60 - 80% bei PSC-Patienten<sup>122, 475-478</sup>. Dahingegen werden 2,4 – 7,5% der Patienten mit einer Colitis ulcerosa oder 1,2 – 3,4% der Patienten mit Morbus Crohn im Verlauf mit einer PSC diagnostiziert<sup>476, 479, 480</sup>. Die CED kann zu einem beliebigen Zeitpunkt bei Bestehen einer PSC, zum Teil auch erst nach Lebertransplantation, oder auch vor der Diagnose der PSC diagnostiziert werden<sup>122, 481-486</sup>. Charakteristika einer Colitis ulcerosa finden sich dabei häufiger (in circa 80% der Fälle) als die eines M. Crohn (circa 15%), der sich üblicherweise mit einem Kolonbefall manifestiert, oder einer Colitis indeterminata (circa 5%)<sup>476, 481</sup>. Ein isolierter Dünndarmbefall des Morbus Crohn ist nur sehr selten mit einer PSC assoziiert<sup>476, 479</sup>. Die mit der PSC assoziierte Colitis weist eine charakteristische Ausprägungsform auf, die sich von der alleinigen Colitis ulcerosa, die nicht mit einer PSC assoziiert ist, abgrenzt, sodass neuerdings auch diskutiert wird, die PSC-assoziierte Colitis als eigenständige Entität abzugrenzen<sup>507</sup>. PSC-Patienten zeigen häufiger das Bild einer Pancolitis, eine Aussparung des Rektums bei gleichzeitig prädominant rechtsseitiger Inflammation, eine „Backwash-Ileitis“, eine Pouchitis bei Zustand nach Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage und ein erhöhtes Risiko kolorektaler Neoplasien verglichen mit einer Kontrollgruppe von Colitis ulcerosa Patienten ohne PSC<sup>481, 487-489</sup>. Die Klassifizierung der CED bei gleichzeitigem Bestehen einer PSC kann erschwert sein<sup>481, 486</sup>.

Eine prospektive, populationsbasierte Studie an 322 norwegischen CED-Patienten, die eine Screening-MRCP erhielten, ergab PSC-typische Veränderungen bei 7,5% (eine PSC war vorher nur bei 2,2% der Teilnehmer bekannt). Überraschenderweise waren die Gallengangsauffälligkeiten bei 65% der CED-Patienten asymptomatisch und häufiger bei Frauen und bei Patienten mit Morbus Crohn zu finden<sup>490</sup>.

#### **Empfehlung 4.2**

**modifiziert 2023**

Die Diagnose einer PSC kann bei typischen cholangiographischen Veränderungen (multifokale Strikturen und Dilatation der intra- und / oder extrahepatischen Gallengänge) und gleichzeitigem Ausschluss anderer Ursachen gestellt werden (*Tabelle 11*).

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**

**Literatur:** Schramm et al. 2017<sup>491</sup>, Dusunceli et al. 2005<sup>492</sup>, Venkatesh et al. 2022<sup>493</sup>

#### **Hintergrund**

Ein hochwertiges MR-Cholangiogramm ist Voraussetzung für die Diagnose einer PSC<sup>491, 492</sup>. Typische Befunde in der MRT/MRCP sind Strikturen und Dilatationen, Wandverdickungen der Gallenwege, Zeichen einer periduktalen Entzündung<sup>494</sup>, sowie eine Rarefizierung der Gallenwege in der Peripherie. Begleitende Veränderungen des Leberparenchyms (segmentale oder lobare Atrophie, fleckförmiges Enhancement u.a.) sind möglich<sup>491-493, 495, 496</sup>. Bei der seltenen Konstellation, dass aufgrund eines Interventionsbedarfes direkt eine endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) erfolgt und sich ein typisches Bild in der Kontrastmitteldarstellung ergibt, ist die Diagnose auch nur anhand des ERC-Cholangiogramms und ohne MRCP möglich.

#### **Empfehlung 4.3**

**modifiziert 2023**

Bei Vorliegen klassischer Befunde einer PSC kann bei Erwachsenen auf eine histologische Untersuchung zur Sicherung der Diagnose verzichtet werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**

#### **Empfehlung 4.4**

**modifiziert 2023**

Alle Kinder und Jugendliche mit PSC sollen zum Ausschluss einer ASC (autoimmune sklerosierende Cholangitis) eine Leberbiopsie erhalten.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Gregorio et al. 2001<sup>497</sup>

#### **Empfehlung 4.5**

**modifiziert 2023**

Eine Leberbiopsie soll bei PSC und dem zusätzlichen Verdacht einer AIH (PSC-AIH Varianten-Syndrom, ASC) erfolgen.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Milkiewicz et al. 2020<sup>498</sup>, Chazouilleres et al. 2022<sup>499</sup>, Kaya et al. 2000<sup>500</sup>, Hunter et al. 2011<sup>501</sup>, Gregorio et al. 2001<sup>497</sup>

#### **Empfehlung 4.6**

**modifiziert 2023**

Bei begründetem Verdacht auf PSC sollte bei unauffälliger MRCP zum Ausschluss einer small-duct PSC eine Leberbiopsie erfolgen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Portman et al. 2012<sup>502</sup>

### **Hintergrund**

Bei Vorliegen klassischer Befunde einer PSC ist eine Leberbiopsie zur Sicherung der Diagnose nicht erforderlich. In etwa 5 - 10% der Fälle ist die PSC jedoch auf die kleinen Gallengänge beschränkt und geht deshalb nicht mit typischen Befunden in der MRCP oder ERCP einher (sogenannte small-duct PSC)<sup>503</sup>. In diesen Fällen ist eine Leberbiopsie mit Nachweis PSC-typischer histopathologischer Befunde zur Diagnosestellung erforderlich. Entsprechend dem Konsensus der internationalen PSC Study Group (IPSCSG) gehören hierzu insbesondere die periduktale Fibrose und fibro-obliterative Cholangitis<sup>504</sup>. In welchem Ausmaß diese histologischen Befunde PSC-typisch sind, um die Diagnose einer small-duct PSC sicher zu stellen, wird kontrovers diskutiert, da histologisch keine PSC-pathognomonischen Veränderungen bekannt sind. Da eine Reihe von fibrosebildenden Cholangiopathien (z.B. cholestatische Lebererkrankungen basierend auf ABCB4 Mutationen<sup>505</sup>) ähnliche histopathologische Kriterien aufweisen können, ist vor Diagnosestellung einer small-duct PSC eine kritische Begutachtung der Befunde erforderlich, insbesondere wenn keine CED vorliegt<sup>502</sup>. Spezifische genetische Assoziationen deuten darauf hin, dass sich Patienten mit small-duct PSC und CED möglicherweise in einem sehr

frühen Stadium der PSC befinden<sup>506</sup>. Der Krankheitsverlauf der small-duct PSC ist im Vergleich zur PSC milder, da weniger Patienten eine Leberzirrhose entwickeln oder eine Lebertransplantation benötigen, resultierend in einem längeren Gesamtüberleben<sup>507</sup>. Cholangiokarzinome (CCA) sind bei Personen mit small-duct PSC sehr selten<sup>508</sup>. Interessanterweise entwickeln in etwa 23% der Patienten mit einer small-duct PSC im Median innerhalb von 7,4 Jahren eine klassische PSC der größeren Gallenwege (large-duct PSC)<sup>128</sup>.

Ein Teil der PSC-Patienten, insbesondere bei Kindern und jungen Erwachsenen, weist bereits zur Diagnosestellung oder im weiteren Krankheitsverlauf Merkmale auf, die sich mit denen der AIH überschneiden. In diesen Fällen sollte zur Diagnosesicherung eines PSC-AIH Varianten-Syndroms eine Leberbiopsie in Betracht gezogen werden<sup>509</sup>. Es besteht im internationalen Vergleich Uneinheitlichkeit in Bezug auf Diagnose und Therapie der Varianten-Syndrome<sup>498</sup>. Eine Hypergammaglobulinämie, charakteristische Autoantikörper sowie erhöhte Transaminasen sind eher typisch für die AIH, können aber auch bei PSC-Patienten vorliegen. Die europäische Leitlinie schlägt vor bei PSC Patienten mit ALT mehr als 5x ULN und/oder Serum IgG-Werten mehr als 1,5x ULN eine Leberbiopsie in Betracht zu ziehen<sup>499</sup>. Auch histologisch können sich beide Erkrankungen ähneln. Nichtsdestotrotz ist eine moderate bis schwere Interface-Hepatitis in der Leberbiopsie von PSC-Patienten beweisend für das Vorliegen eines Varianten-Syndroms<sup>510</sup>. Im revidierten Diagnosescore der IAIHG werden 7 - 14% der untersuchten Patienten mit PSC als mögliche oder definitive AIH klassifiziert<sup>500</sup>. Auf der anderen Seite zeigt sich bei ca. 10% der AIH-Patienten ein pathologischer, PSC-typischer MCRP-Befund<sup>501</sup>. Patienten mit small-duct PSC weisen besonders häufig Merkmale der AIH auf<sup>497, 511</sup>. Insgesamt liegt nur wenig Evidenz bezüglich des Krankheitsverlaufs sowie der Behandlungsmöglichkeiten der Varianten-Syndrome vor. Daten einer kleinen Studie legen nahe, dass PSC-Patienten mit Charakteristika einer AIH im Vergleich zu klassischen PSC-Patienten jünger sind, höhere ALT- und Serum-IgG-Werte aufweisen und von einer immunsuppressiven Therapie profitieren können<sup>512</sup>. Mehrere Fallberichte sowie Fallserien deuten auf einen potentiell positiven biochemischen Therapieeffekt von Immunsuppressiva hin, auch wenn randomisiert-kontrollierte Studien weiterhin fehlen. Im Allgemeinen haben medikamentös behandelte PSC-Patienten mit Merkmalen einer AIH im Vergleich zur klassischen PSC ein besseres, im Vergleich zur klassischen AIH aber ein verringertes Langzeitüberleben<sup>463, 513</sup>.

Überschneidungen zwischen PBC und PSC sind extrem selten und nur in wenigen Fallberichten beschrieben worden. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle lassen sich die beiden Erkrankungen klar voneinander abgrenzen<sup>514, 515</sup>.

Eine PSC tritt häufiger bei männlichen als weiblichen Kindern und Jugendlichen (62%) auf. Das durchschnittliche Manifestationsalter liegt zwischen 7 und 15 Jahren. Vermindertes Körperwachstum oder fehlender Pubertätsbeginn bzw. eine verzögerte Pubertätsentwicklung können Hinweise auf eine PSC sein. Erstgradig Verwandte von PSC-Erkrankten haben ein 4-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko<sup>516</sup>. Symptome wie Pruritus und Fatigue treten in der Regel erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf<sup>308, 516, 517</sup>.

Bei 80 - 96% der Kinder und Jugendlichen mit PSC liegt auch eine CED und insbesondere eine Colitis ulcerosa vor<sup>113, 472, 518-520</sup>. Circa 1% aller Kinder mit CED weisen die Diagnose einer PSC auf<sup>472, 521</sup>.

Die PSC kann sich insbesondere bei Kindern und Jugendlichen mit überlappenden Merkmalen einer AIH wie erhöhten Serum-IgG und charakteristischen Autoantikörpern sowie typischer Histologie präsentieren. Dieser klinische Phänotyp wird bei Kindern und Jugendlichen auch als autoimmune sklerosierende Cholangitis (ASC) bezeichnet. Eine prospektive klinische Studie zeigt, dass die ASC bei Kindern und Jugendlichen in gleicher Häufigkeit wie die AIH1 auftritt<sup>497</sup>. Über 90% der Kinder und Jugendlichen mit ASC haben ein erhöhtes IgG mit positivem Nachweis von Autoantikörpern. pANCA sind bei 75% der Patienten mit ASC positiv, aber nur in 45% der Patienten mit AIH1. Das Labor zeigt im Vergleich zur AIH ein cholestatisches Bild mit Erhöhung von AP und  $\gamma$ -GT sowie häufig nur moderat erhöhten Transaminasen<sup>522</sup>. Die Leberhistologie der ASC zeigt wie bei AIH ein lymphoplasmazelluläres Infiltrat der Portalfelder, zum Teil mit Ausdehnung auf das Leberparenchym (Interface-Hepatitis), und zusätzlich eine periduktale Fibrose bzw. entzündliche, nicht-eitrige Infiltration des Gallengangepithels. Ein Viertel der Kinder und Jugendliche mit ASC hat histologisch keine Zeichen der Cholangitis trotz radiologisch nachweisbarer Gallengangveränderungen<sup>497, 523</sup>. Bei circa 25% der Kinder und Jugendlichen mit V.a. PSC, die bioptisch weiterführend abgeklärt wurden, hatte sich eine ASC bestätigt<sup>474</sup>. Die Rate einer assoziierten CED liegt bei Kindern und Jugendlichen mit ASC mit circa 50-75% der Fälle höher als bei der AIH<sup>472, 518, 524</sup>.

**Empfehlung 4.7****neu 2023**

Bei Erstdiagnose einer PSC sollte eine Mitbeurteilung durch ein in dieser Erkrankung erfahrendes Zentrum erfolgen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Empfehlung 4.8****neu 2023**

Bei symptomatischer und/oder fortgeschrittener Erkrankung einer PSC sollte die Vorstellung in einem Lebertransplantations-Zentrum erfolgen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Weismüller et al. 2017<sup>508</sup>

**Hintergrund**

In einer retrospektiven Analyse von 7121 PSC-Patienten in 37 europäischen Zentren benötigten 24% der Fälle im Beobachtungszeitraum von 1980 - 2010 eine Lebertransplantation<sup>508</sup>. Das mediane transplantationsfreie Überleben lag in dieser Studie bei 14,5 Jahren<sup>508</sup>. Entsprechend wird eine Mitbeurteilung in einem auf autoimmune Lebererkrankungen spezialisierten Leberzentrum empfohlen.

**Empfehlung 4.9****neu 2023**

Um eine einheitliche Nomenklatur zu gewährleisten, sollen Gallengangsstrikturen bei PSC wie folgt bezeichnet werden:

- „hochgradige Striktur“: in der MRT/MRCP nachweisbare Striktur von Ductus hepatocholedochus (DHC), Ductus hepaticus dexter (DHD) oder Ductus hepaticus sinister (DHS) mit > 75%iger Reduktion des Gangdurchmessers.

- „klinisch relevante Striktur“: bei Vorliegen einer „hochgradigen Striktur“, die mit Symptomen und/oder Zeichen der obstruktiven Cholestase oder einer bakteriellen Cholangitis einhergeht.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Chazouilleres et al. 2022<sup>499</sup>, Bowlus et al. 2023<sup>525</sup>

## Hintergrund

Der jahrzehntelang gebräuchliche Begriff „dominante Striktur“ ist unscharf definiert und bezieht sich auf das Cholangiogramm in der ERCP und wurde daher in den aktuellen Leitlinien der EASL<sup>499</sup> und der AASLD<sup>525</sup> durch neue Begriffe ersetzt, die dezidiert entweder die Morphologie in der MRT/MRCP und/oder auch die Strikturefolgen betrachten. So bezeichnet der Begriff einer „hochgradigen Striktur“ („high-grade stricture“) eine Striktur in DHC, DHD oder DHS mit > 75%iger Reduktion des Gangdurchmessers. Der Begriff „relevante Striktur“ („relevant stricture“) ist definiert als eine hochgradige Striktur (EASL-Definition) respektive jede Gallengangstriktur (AASLD-Definition), die sich klinisch mit Zeichen der obstruktiven Cholestase oder einer bakteriellen Cholangitis äußert.

Das Vorliegen hochgradiger Strikturen der extrahepatischen Gallenwege ist ein in mehreren Studien gut dokumentierter Risikofaktor für das CCA sowie auch für das Gesamtüberleben bei PSC-Patienten<sup>557,560,561</sup>. Der Amsterdam-Score klassifiziert die cholangiographischen Veränderungen der intra- und extrahepatischen Gallenwege in der ERC und kann daraus das 1-,5- und 10-Jahres-Überleben abschätzen<sup>526</sup>. Auch für die MRT mit MRCP wurde ein prognostischer Score entwickelt, der das Risiko einer weiteren Progression abschätzen kann<sup>527</sup>. Sowohl der spezifischen Diagnostik und Früherkennung hochgradiger Strikturen im Cholangiogramm als auch der diagnostischen Abklärung hinsichtlich Dysplasien und Malignität kommt daher im klinischen Management der PSC-Patienten eine besondere Rolle zu.

## Empfehlung 4.10

**modifiziert 2023**

Das Untersuchungsprotokoll der zur Initialdiagnostik durchgeführten MRT sollte neben typischen T2-gewichteten MRCP-Sequenzen auch T1- und T2-gewichtete sowie kontrastmittelgestützte T1-gewichtete Sequenzen zur Beurteilung des Leberparenchyms umfassen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

Auf eine Kontrastmittelgabe kann bei Kindern in der Regel verzichtet werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**

**Literatur:** Schramm et al. 2017<sup>491</sup>, Venkatesh et al. 2022<sup>493</sup>

## Hintergrund

Es wird vor der MRT eine Nahrungskarenz von 4 Stunden empfohlen, da flüssigkeits- oder nahrungsgefüllte Magen- und Dünndarmabschnitte die Bewertung der MRCP-Bilder beeinträchtigen können. Wegen des erhöhten Risikos hepatobiliärer Malignome innerhalb des ersten Jahres ab Zeitpunkt der Erstdiagnose der PSC sind bei der MRT neben der MRCP morphologische Sequenzen inklusiver kontrastmittelgestützter T1-gewichteter Aufnahmen zur Beurteilung des Leberparenchyms enthalten<sup>491, 493, 496</sup>.

Die Verwendung leberspezifischer Kontrastmittel könnte dabei vorteilhaft sein und unter anderem zu einer verbesserten Detektionsrate insbesondere kleinerer Tumoren führen<sup>528-530</sup>.

#### **Empfehlung 4.11**

**modifiziert 2023**

Eine Ileokoloskopie mit Stufenbiopsien aus allen Darmabschnitten inklusive des terminalen Ileums soll auch bei makroskopisch unauffälliger Schleimhaut bei erwachsenen Personen bei Erstdiagnose einer PSC durchgeführt werden.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Aabakken et al. 2017<sup>531</sup>, de Vries et al. 2015<sup>478</sup>, Jorgensen et al. 2012<sup>487</sup>

#### **Hintergrund**

Die Prävalenz einer CED bei Vorliegen einer PSC beträgt 60-80%, mit der höchsten Prävalenz in Nord-europa (ca. 80%)<sup>478</sup>. Klinisch verläuft die PSC-assoziierte CED lange asymptomatisch und imponiert eher durch einen milden Verlauf<sup>531, 532</sup>. Auch bei endoskopisch unauffälliger Mukosa kann histologisch eine CED vorliegen<sup>478, 487</sup>. So beschreiben Studien zur Prävalenz der PSC-assoziierten CED, welche sowohl endoskopische und histologische Merkmale untersuchten, eine höhere Prävalenz als Studien, die nur endoskopische Merkmale erfassten. Patienten mit PSC und CED haben ein erhöhtes Risiko für kolorektale Dysplasien und Karzinome verglichen mit Personen mit CED-Patienten ohne assoziierte PSC<sup>533-535</sup>. Vor dem Hintergrund des oft asymptomatischen Verlaufs sowie des erhöhten Malignitätsrisikos wird bei Erstdiagnose einer PSC grundsätzlich eine Ileokoloskopie mit Biopsien empfohlen<sup>531</sup>.

#### **4.2 CED bei PSC**

#### **Empfehlung 4.12**

**modifiziert 2023**

Bei erwachsenen asymptomatischen Personen mit PSC ohne bislang nachgewiesene CED kann eine Vorsorgekoloskopie alle 5 Jahre oder beim Auftreten von Symptomen erfolgen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**

**Literatur:** Aabakken et al. 2017<sup>531</sup>

#### **Empfehlung 4.13**

**modifiziert 2023**

Bei erwachsenen Personen mit PSC und CED soll eine Vorsorgekoloskopie alle 1 - 2 Jahre erfolgen.

**[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]**

**CRC-assoziierte Mortalität:** sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Boonstra et al. 2013<sup>503</sup>, Trivedi et al. 2020<sup>536</sup>

**PICO-Frage:** Vergleich der CRC-assoziierten Mortalität mit Screening Koloskopie versus keine Koloskopie

#### **Hintergrund**

Patienten mit PSC und CED haben ein erhöhtes Risiko für kolorektale Dysplasien und Karzinome („colorectal cancer“, CRC) verglichen mit Personen mit alleiniger CED<sup>503, 533-536</sup>. In einer niederländischen Kohorte fand sich ein 10-fach erhöhtes Risiko für ein CRC bei Patienten mit PSC und CED im Vergleich

zu Patienten mit alleiniger Colitis ulcerosa<sup>503</sup>. In dieser Studie fand sich eine höhere CRC-assoziierte Mortalität bei Personen mit PSC, die keine Überwachungskoloskopie erhalten hatten im Vergleich zu denen mit Überwachungskoloskopie (50 vs. 39%)<sup>503</sup>. In einer zweiten Kohortenstudie fand sich ebenfalls eine niedrigere Rate (18%) an CRC-assoziiierter Mortalität bei Patienten mit PSC und CED, die eine jährliche Vorsorgekoloskopie erhielten versus den Betroffenen ohne Vorsorgekoloskopie (21%)<sup>536</sup>. Prospektive Studien zu Screening-Intervallen im Follow-Up von PSC-Patienten mit oder ohne bekannte CED fehlen. Entsprechend den Empfehlungen führender Fachgesellschaften ist eine Koloskopie bei Personen mit PSC ohne CED immer dann indiziert, wenn CED-typische Beschwerden auftreten und kann zudem alle 5 Jahre angeboten werden<sup>531, 536-539</sup>.

**Empfehlung 4.14****neu 2023**

Bei Kindern und Jugendlichen mit PSC oder ASC soll ein nicht-invasives Stuhlscreening auf CED mittels fäkaler Entzündungsmarker (Calprotectin) durchgeführt werden.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Ricciuto et al. 2020<sup>188</sup>

**Empfehlung 4.15****neu 2023**

Bei positivem Nachweis von Calprotectin im Stuhl und / oder Vorliegen CED-typischer Symptome soll eine endoskopische Abklärung mit Entnahme von Stufenbiopsien erfolgen.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

Überwachungskoloskopien zur Karzinomsuche sollten auch bei Jugendlichen mit PSC / ASC spätestens 5 Jahre nach Erstdiagnose der CED begonnen werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** El-Matary et al. 2021<sup>540</sup>, Laborda et al. 2019<sup>541</sup>

**Hintergrund**

Bei initial negativem Befund sind wiederholte Bestimmungen von fäkalem Calprotectin zur Früherkennung einer CED bei Kindern und Jugendlichen indiziert. Der CED-Phänotyp von Kindern und Jugendlichen mit PSC ähnelt dem von Erwachsenen mit klinisch mild verlaufender Pankolitis und rektaler Aussparung. Die Entzündungsaktivität im rechtsseitigen Kolon bei Colitis scheint bei Kindern und Jugendlichen mit PSC weniger ausgeprägt zu sein.

In einer großen epidemiologischen Studie erhöhte das Vorliegen einer PSC bei Patienten mit einer in der Kindheit diagnostizierten CED das Risiko für eine maligne Erkrankung im Krankheitsverlauf<sup>542</sup>. Zudem wurden im Jugendalter selbst maligne Erkrankungen in Zusammenhang mit PSC/ASC beschrieben<sup>188, 540, 543-545</sup>. In anderen retrospektiven Kohortenstudien wurden bei Kindern und Jugendlichen keine malignen Entartungen, weder im hepatobiliären System noch im Magen-Darm-Trakt, beobachtet<sup>113, 472, 519</sup>. Für die Entstehung eines CRC scheint die Erkrankungsdauer entscheidend, so lag in einer Multicen-

terstudie die 5-Jahres Wahrscheinlichkeit bei 0,8% und die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit nach Diagnosestellung bei 4,8%<sup>540</sup>. In Ermangelung formaler Screening-Leitlinien für Kinder und Jugendliche mit PSC scheinen Überwachungskoloskopien bei mehr als fünfjährigem Krankheitsverlauf der CED gerechtfertigt zu sein.

**Empfehlung 4.16****neu 2023**

Entsprechend den aktuellen Leitlinien zur Therapie der CED soll in der Behandlung der PSC-assoziierten CED die mukosale Heilung angestrebt werden.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Kucharzik et al. 2024<sup>546</sup>

**Hintergrund**

Eine CED-Therapie kann sowohl die Symptomlast der CED für die Patienten als auch das Malignomrisiko bei aktiver CED reduzieren. Das therapeutische Management der PSC-assoziierten CED entspricht dabei weitestgehend dem von CED-Patienten ohne PSC<sup>538</sup>. Ist bei Personen mit PSC-assoziiierter CED eine Kolektomie indiziert, ist zusammen mit dem Patienten eine individuelle Kosten-Nutzen-Abwägung ratsam, da das Risiko einer post-OP Pouchitis sowie eines Pouch-Versagens höher ist als bei alleinig vorliegender CED<sup>547</sup>. Der Einfluss einer Therapie der intestinalen Inflammation bei CED auf den Krankheitsverlauf der PSC ist unklar<sup>508, 548, 549</sup>.

**4.3 Therapie der PSC****Empfehlung 4.17****modifiziert 2023**

UDCA kann in einer mittleren Dosierung von 13 - 23 mg/kg KG zur Therapie der PSC gegeben werden und kann zu einer laborchemischen Verbesserung führen, insbesondere einem Abfall der Cholestaseparameter.\*

**[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens, 2 Enthaltungen aufgrund von COI]**

**Transplantationsfreies Überleben:** niedrig ⊕⊕⊖⊖ Poropat et al. 2011<sup>550</sup>

**pädiatrische Patienten:** sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Deneau et al. 2018<sup>551</sup>

**Normalisierung der Cholestaseparameter – AP Normalisierung:** moderat ⊕⊕⊕⊖ Poropat et al. 2011<sup>550</sup>

**pädiatrische Patienten:** sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Deneau et al. 2018<sup>551</sup>

**Normalisierung der Cholestaseparameter – Bilirubin Normalisierung:** moderat ⊕⊕⊕⊖ Poropat et al. 2011<sup>550</sup>

**pädiatrische Patienten:** sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Deneau et al. 2018<sup>551</sup>

**Normalisierung der Cholestaseparameter – gGT Normalisierung:** moderat ⊕⊕⊕⊖ Poropat et al. 2011<sup>550</sup>

**pädiatrische Patienten:** sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Deneau et al. 2018<sup>551</sup>

\* Da es sich hierbei um einen Off-Label Use handelt, soll eine entsprechende Aufklärung des Patienten erfolgen.

**PICO-Frage:** Vergleich des Einflusses von UDCA vs. keine Therapie auf das transplantationsfreie Überleben, Normalisierung der Cholestaseparameter (AP und/oder gGT und/oder Bilirubin)

#### Empfehlung 4.18

modifiziert 2023

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

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Lindor et al. 2009<sup>552</sup>

#### Hintergrund

UDCA hat choleretische, antiinflammatorische, antifibrotische und zytoprotektive Wirkungen<sup>553</sup>. UDCA wurde in verschiedenen Konzentrationen (13 - 30mg/kg KG) bei Patienten mit PSC eingesetzt und bezüglich der Auswirkungen auf die Krankheitsprogression, sowie die Entstehung von CCA und CRC hin untersucht<sup>552, 554-557</sup>. Während die meisten Studien eine Verbesserung der Laborparameter, insbesondere einen Abfall der AP zeigten, konnten zwei Metaanalysen der größeren prospektiven Studien keinen signifikanten Vorteil im Gesamt- bzw. im transplantationsfreien Überleben nachweisen<sup>550, 558, 559</sup>. Im Hinblick auf die Symptome Pruritus und Fatigue ergab sich ebenfalls kein signifikanter Vorteil einer UDCA-Therapie<sup>559</sup>. Dennoch erscheint ein spontaner bzw. durch UDCA bedingter Abfall der AP um mindestens 40% und eine Normalisierung bzw. eine Abnahme des AP-Werte unter 1,5x ULN innerhalb von 1 - 2 Jahren prognostisch günstig zu sein<sup>560-562</sup>. Vor diesem Hintergrund wird UDCA in einer mittleren Dosis von 13 - 23mg/kg KG bei Patienten mit PSC von vielen Experten eingesetzt. Nach Beendigung einer UDCA-Therapie muss mit einem Wiederanstieg der Cholestaseparameter gerechnet werden<sup>563</sup>. Kleinere Pilotstudien zu höheren Dosierungen von UDCA hatten eine Verbesserung der Laborparameter ergeben<sup>564-566</sup>. Eine große amerikanische placebokontrollierte, doppelblinde Studie mit PSC wurde vorzeitig abgebrochen, da es in der Hochdosis-UDCA-Gruppe trotz eines signifikanten Abfalls der AP-Werte zu einem signifikanten, 2,3-fach erhöhten Risiko kam, einen der primären Endpunkte zu erreichen (Tod, Transplantation, Erreichen der Leistungskriterien für eine Lebertransplantation, neu aufgetretene Ösophagusvarizen, Entwicklung eines CCA, Progression zur Leberzirrhose)<sup>552</sup>. Somit wird von einer hochdosierten UDCA-Therapie (28 - 30mg/kg KG) abgeraten.

Für Kinder und Jugendliche mit PSC ist keine in Studien überprüfte Standardbehandlung etabliert. In Analogie zu Erwachsenen kann eine UDCA-Dosis von 13 - 23mg/kg KG erwogen werden<sup>567</sup>. In einer retrospektiven multizentrischen Analyse zeigte sich, dass weniger als die Hälfte der mit UDCA behandelten Kinder und Jugendlichen ein Jahr nach Therapiebeginn eine Normalisierung der gGT erreichten. Die Patienten mit normalisierter gGT zeigten ein besseres 5-Jahres-Outcome<sup>568</sup>.

Der Einfluss von UDCA auf die Entstehung von CRC und CCA wurde in Studien bei Patienten mit PSC untersucht. Zwei Metaanalyse deuten auf eine Reduktion des Risikos für die Entstehung von CRC in

der UDCA-Gruppe (UDCA-Dosis unter 25mg/kg KG) hin<sup>569, 570</sup>. Allerdings war die Risikoreduktion statistisch nicht signifikant. Für eine Chemoprävention des CCA liegen weniger und uneinheitliche Daten vor. Die größeren skandinavischen bzw. amerikanischen Studien fanden keinen Unterschied bezüglich der CCA-Entwicklung zwischen den UDCA- und Placebogruppen<sup>552, 557</sup>. Eine Analyse von PSC-Patienten auf der norwegischen Transplantationswarteliste konnte hingegen als unabhängigen signifikanten Prädiktor für die Entwicklung eines CCA eine fehlende UDCA-Therapie identifizieren<sup>571</sup>. 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<sup>560</sup>.

**Empfehlung 4.19****modifiziert 2023**

Kortikosteroide und Immunsuppressiva sollen zur Therapie der PSC nur bei Nachweis eines Varianten-Syndroms bzw. ASC eingesetzt werden.

**[Empfehlungsgrad A, Konsens, 2 Enthaltungen aufgrund von COI]**

**Transplantations-freies Überleben:** moderat ⊕⊕⊕⊖ Liu et al. 2022<sup>572</sup>

**Fibroseregression:** hoch ⊕⊕⊕⊕ Muir et al. 2019 (nur Simtuzumab)

**Normalisierung der Cholestaseparameter – AP:** moderat ⊕⊕⊕⊖ Liu et al. 2022<sup>572</sup>

**Normalisierung der Cholestaseparameter – Bilirubin:** moderat ⊕⊕⊕⊖ Liu et al. 2022<sup>572</sup>

**PICO-Frage:** Vergleich des Einflusses von Immunsuppressiva vs. keine Therapie auf das Transplantations-freie Überleben bzw. Normalisierung der Cholestaseparameter (AP und/oder gGT und/oder Bilirubin)

**Empfehlung 4.20****modifiziert 2023**

Abgesehen von der Therapie der CED sollten Biologika nicht zur Therapie der PSC eingesetzt werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Liu et al. 2022<sup>572</sup>

**Hintergrund**

Eine immunsuppressive Therapie, in der Regel mit Prednisolon und Azathioprin, in Kombination mit UDCA scheint bei Patienten mit AIH-PSC Varianten Syndrom gerechtfertigt und mit einer laborchemischen Verbesserung einherzugehen, wobei die Datenlage deutlich besser für AIH-PBC Varianten Syndrome ist<sup>497, 512, 573</sup>.

Bei Patienten mit PSC und ohne AIH-Komponente wurden verschiedene Immunsuppressiva sowie Biologika in Studien mit meist kleiner Fallzahl oder in retrospektiven Auswertungen der Therapie der assoziierten CED getestet, ohne einen Vorteil auf die Krankheitsaktivität oder -progression nachweisen zu können. Untersucht wurden unter anderem Predniso(lo)n, Budesonid, Azathioprin, Ciclosporin, MTX, MMF, Tacrolimus, verschiedene Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha-Inhibitoren (anti-TNFalpha) wie Infliximab oder Adalimumab, Vedolizumab sowie Colchicin, Penicillamin und Pirfenidone<sup>499, 539, 572, 574</sup>. Eine Metaanalyse (MMF, MTX, Colchicin, Penicillamin, Infliximab) ergab keinen Vorteil dieser Therapien be-

züglich des transplantationsfreien Überlebens und/oder einer Normalisierung von AP und Bilirubin gegenüber Placebo<sup>572</sup>. Gallensalzderivate wie norUDCA bzw. Agonisten für den Farnesoid X Rezeptor (FXR) oder dessen Signalmoleküle wurden bereits in Phase II Studien bei PSC evaluiert. Die Daten der norUDCA Phase III Studie werden für das Jahr 2025 erwartet. Es gibt mehrere kleinere Studien zum Einsatz von Fibraten bei der PSC, die nicht nur das Ansprechen von Pruritus, sondern auch das laborchemische Ansprechen untersucht haben<sup>432, 575-577</sup>. In den Studien zeigte sich ein laborchemisches Ansprechen mit Abfall der Cholestasewerte, dennoch kann basierend auf diesen limitierten Daten eine Fibrattherapie bei Patienten ohne Juckreiz derzeit nicht empfohlen werden. Zum Einsatz von Fibraten bei PSC-Patienten mit Juckreiz siehe [Empfehlung 4.38](#)<sup>432, 499</sup>.

**Empfehlung 4.21****modifiziert 2023**

Antibiotika sollen bei PSC-Patienten mit bakterieller Cholangitis gegeben werden.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Pohl et al. 2006<sup>582</sup>

**Empfehlung 4.22****neu 2023**

Eine langfristige Antibiotikatherapie bei Patienten mit PSC sollte ohne Vorliegen einer bakteriellen Cholangitis nicht erfolgen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Shah et al. 2019<sup>583</sup>

**Hintergrund**

PSC-Patienten mit relevanter Gallengangsstenose haben ein erhöhtes Risiko für eine bakterielle Cholangitis<sup>582</sup>. Mikrobiologische Untersuchungen der Gallenflüssigkeit lassen Bakterien in ca. 40 - 50% der Patienten mit einer Obstruktion der Gallenwege und in bis zu 100% der Patienten mit einer vorausgegangenen Stenttherapie nachweisen<sup>584-586</sup>. Bei Nichtansprechen und schweren Verläufen sind insbesondere Enterokokken relevant<sup>587, 588</sup>. Vor diesem Hintergrund ist eine ERCP nicht nur zur endoskopischen Entlastung einer relevanten Stenose, sondern auch zur Gewinnung von Gallenflüssigkeit für mikrobiologische Untersuchungen und zur genaueren Differenzierung des Keimspektrums hilfreich.

Eine Dysregulation des intestinalen Microbioms scheint Einfluss auf die Entwicklung und Progression der PSC zu nehmen, weshalb eine Behandlung der Dysbiose bzw. eine Modulation des intestinalen Microbioms interessante neue therapeutische Ansätze bietet<sup>588-591</sup>. Eine Metaanalyse von 5 Studien (3 randomisiert-kontrollierte Studien, 2 nicht-randomisierte Studien, insgesamt 124 Patienten mit PSC) ergab, dass eine Antibiotikatherapie mit einer Reduktion der AP-Werte, des PSC Mayo Risiko Scores sowie des Gesamtbilirubins assoziiert war. Vancomycin war in dieser Analyse effektiver als Metronidazol<sup>583</sup>. Die bisher größte, randomisierte Studie zur Antibiotika-Therapie bei Erwachsenen mit PSC zeigte einen signifikant stärkeren Abfall der Cholestasewerte in der Metronidazol- im Vergleich zur Placebo-

Gruppe. Auch der Mayo Risk Score sowie das histologische Staging und Grading verbesserten sich signifikant unter Kombinationstherapie<sup>592</sup>.

Bei Kindern und Jugendlichen mit PSC und begleitender CED hat in Studien die orale Gabe von Vancomycin zu einer signifikanten Verbesserung der Laborparameter geführt<sup>593</sup>. In anderen Studien konnte allerdings gezeigt werden, dass sich kein Vorteil einer Therapie mit UDCA oder Vancomycin gegenüber einem abwartenden Verhalten für das langfristige Outcome ergibt<sup>594</sup>.

#### Empfehlung 4.23

neu 2023

Bei Nachweis relevanter Strikturen (hochgradige Strikturen mit Zeichen oder Symptomen einer obstruktiven Cholestase und/oder bakterieller Cholangitis) soll eine diagnostische und therapeutische endoskopische Intervention erfolgen.

**[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]**

**Transplantations-freies Überleben:** sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Ferreira et al. 2021<sup>595</sup>

**Klinische Verbesserung:** sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Dhaliwal et al. 2022<sup>596</sup>

**PICO-Frage:** Einfluss einer endoskopischen Therapie (Ballondilatation/Stenting) versus keiner Therapie auf das Transplantations-freie Überleben, die Fibroseprogression oder die Normalisierung der Cholestaseparameter (AP und/oder Bilirubin)

#### Hintergrund

Durch eine interventionelle Therapie können hochgradige und relevante Gallengangstrikturen sowie ggf. weitere biliäre Pathologien (z.B. eine Choledocholithiasis) erfolgreich behandelt werden<sup>531</sup>. Hierdurch kann eine Optimierung der biliären Drainage und so eine Symptomlinderung, eine Verbesserung der Cholestasesymptome Ikterus und Pruritus erreicht und die Abheilung einer bakteriellen Cholangitis ermöglicht werden<sup>596, 597</sup>. Hinzukommend bietet die endoskopische Therapie einer hochgradigen Striktur immer auch die weitergehende diagnostische Abklärung mit Probenentnahme (Zangenbiopsie oder Bürstenzytologie). Patienten mit einem ausschließlich intrahepatischen Befall der Subsegmentgallengänge ohne relevante Striktur oder fortgeschrittene Fälle mit ausgeprägter Rarefizierung der intrahepatischen Gallenwege profitieren nicht von einer endoskopischen Intervention.

#### Empfehlung 4.24

modifiziert 2023

Zur endoskopisch-interventionellen Therapie von Gallengangstrikturen sollte die Ballondilatation (ggf. nach vorheriger Bougierung) als Verfahren der ersten Wahl eingesetzt werden. In Einzelfällen oder bei unzureichendem Therapieansprechen kann eine kurzzeitige Stenteinlage (< 6 Wochen) erfolgen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Ponsioen et al. 2018<sup>598</sup>, Dhaliwal et al. 2022<sup>596</sup>

#### Hintergrund

Die hydrostatische Ballondilatation im Durchmesser der vor- bzw. nachgeschalteten Gallenwegsabschnitte ist die erste endoskopische Therapieoption bei der PSC. Bei stark gebogenen / abgewinkelten

Gangabschnitten wird eine Bougierung oder insbesondere auch bei Therapierefraktärität eine kurzzeitige Stenteinlage bevorzugt<sup>531</sup>. Im Einzelfall anderweitig nicht sondierbarer derber filiformer Stenosen können auch als experimentell einzustufende Verfahren wie die Bougierung mit einem sog. Soehendra®-Retriever<sup>599</sup> oder eine elektro-chirurgische Öffnung mit einem Cystotom eingesetzt werden.

Bei Einlage von Plastikstents wurde in einigen Studien eine erhöhte Cholangitis-Rate beobachtet, so dass viele Zentren die Stenteinlage auf besondere Fälle einschränken, z.B. wenn eine langstreckige Stenose des DHC, eine mit Dilatation vorbehandelte und refraktäre Stenose oder Stenosen in gebogenen Gangsegmenten vorliegen, bei denen bei Einsatz der Ballondilatation ein hohes Perforationsrisiko besteht<sup>595, 596</sup>. Allerdings sind die Stent-Komplikationen in der am häufigsten hierzu zitierten Studie ganz überwiegend bei den mit PTCD und nicht den mit ERCP behandelten Patienten aufgetreten<sup>600</sup>. Eine kurzzeitige Stenteinlage (< 4 - 6 Wochen) geht wahrscheinlich nicht mit einer erhöhten Cholangitisrate einher, eine sehr kurze Behandlung (< 14 Tage) scheint sicher und noch ausreichend effektiv<sup>601</sup>. Eine internationale multizentrische randomisierte Studie, die eine endoskopische Therapie der PSC mittels Ballondilatationen im Vergleich zum Kurzzeitstenting miteinander verglich, kam zwar zu dem Ergebnis vergleichbarer Effektivität, musste jedoch bei erhöhter Komplikationsrate (Pankreatitis und Cholangitis) in der Stentgruppe vorzeitig abgebrochen werden<sup>598</sup>. Eine Metaanalyse sah ebenfalls eine höhere Effektivität und Sicherheit einer alleinigen Ballondilatation gegenüber der Dilatation in Kombination mit einer Stenteinlage<sup>596</sup>.

Statement	4.25	neu 2023
Es ist unklar, ob Patienten mit hochgradiger, aber nicht relevanter Striktur von einer therapeutischen Intervention profitieren.		
<b>[Expertenkonsens, starker Konsens]</b>		

### Hintergrund

Ob durch regelmäßige endoskopische Interventionen auch eine Prognoseverbesserung erreicht werden kann, ist bei fehlenden prospektiv doppelblinden Studien nicht ausreichend untersucht. Eine unizentrische retrospektive Analyse<sup>602</sup> unterstützt das Konzept einer konsequenten Optimierung der biliären Drainage; eine regelmäßige Dilatationstherapie (etwa alle 3 - 6 Monate) war bei PSC-Patienten mit hochgradigen Strikturen mit einem längeren transplantationsfreien Überleben assoziiert ist als eine bedarfsorientierte Dilatationstherapie nur bei klinischer Symptomatik (17,8 versus 11,1 Jahre). Aufgrund zahlreicher möglicher Confounder im retrospektiven Setting reichen diese Daten jedoch nicht aus, um eine Empfehlung für oder gegen die regelmäßige Therapie hochgradiger, aber asymptomatischer Strikturen auszusprechen.

Insbesondere sollte im Einzelfall der mögliche Nutzen einer biliären Intervention immer gegenüber den potentiellen Risiken abgewogen werden. Die Komplikationsrate einer ERCP bei PSC-Patienten ist in retrospektiven Studien nicht signifikant gegenüber der Rate von Nicht-PSC-Patienten erhöht; Komplikationen wurden hierbei in 4,3% bis 12,9% der Fälle beobachtet<sup>603-607</sup>. Die erstmalige ERCP<sup>608</sup>, eine dringliche Indikation zur ERCP<sup>604</sup>, Eingriffe bei symptomatischen Patienten<sup>609</sup>, eine therapeutische ERCP sowie weitere Faktoren wie die Komorbidität des Patienten (allerdings nicht das Vorliegen einer Leberzirrhose<sup>608</sup>) tragen zu einem erhöhten periinterventionellem Risiko bei. Die Cholangitisrate nach

ERCP ist bei PSC-Patienten im Vergleich zu Nicht-PSC-Patienten selbst nach der Gabe einer prophylaktischen antibiotischen Therapie erhöht<sup>607,610</sup>. Eine stationäre Überwachung nach ERC ist daher in vielen Fällen indiziert.

#### **Empfehlung 4.26**

**modifiziert 2023**

Personen mit PSC/ASC sollten bei endoskopischer Intervention am Gallengang eine antibiotische Prophylaxe erhalten.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Ismail et al. 2012<sup>606</sup>, Navaneethan et al. 2015<sup>607</sup>

#### **Hintergrund**

Die Aspiration von Galle vor der Kontrastmittelinjektion erbringt den Vorteil den intraduktalen Druck zu reduzieren und den cholangio-venösen Reflux zu minimieren sowie das vorhandene Keimspektrum zu bestimmen.

Infektionen nach ERCP werden bei Nicht-PSC-Patienten ohne Risikofaktoren wie eine Gallengangsobstruktion in 0,13% beobachtet<sup>611</sup>, wohingegen bei Obstruktion der Gallenwege oder Gallengangssteinen eine bakterielle Cholangitis in 6% der Fälle auftrat<sup>612</sup>. Für eine ERCP bei PSC-Patienten liegt die Cholangitisrate bei circa 5%<sup>605-607</sup>. Daher wird zu einer peri-interventionellen prophylaktischen Antibiose geraten, auch wenn unklar ist, welches Antibiotikum gewählt und für welchen Zeitraum es gegeben werden soll<sup>531</sup>. In einer Cochrane-Analyse wurden mehrere randomisierte und teilweise placebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit einer prophylaktischen Antibiose bei unselektierten Patienten mit elektiver Intervention ohne Cholangitis, Cholezystitis oder Pankreatitis ausgewertet<sup>613</sup>. Dabei konnte zwar keine Reduktion der Mortalität nachgewiesen werden, jedoch schienen Patienten mit einer nicht-drainierbaren Gallenwegsobstruktion (wovon bei PSC meist ausgegangen werden kann) von einer prophylaktischen Antibiotikagabe zu profitieren.

Die Dauer und Wahl des Antibiotikums in prophylaktischer Indikation sind bisher nicht in randomisierten Studien untersucht worden. Von daher scheint eine einmalige peri-interventionelle i.v. Gabe nach Galleaspiration ein pragmatisches Vorgehen. Es gibt keine Hinweise dafür, dass eine längere antibiotische Prophylaxe hilfreich ist. Allgemeine Regeln zur Antibiotikaphylaxe gelten natürlich auch für PSC-Patienten. Zu diesem Themenkomplex besteht weiterer Forschungsbedarf.

#### **4.4 Verlaufskontrollen und Malignom-screening und -abklärung bei der PSC**

#### **Empfehlung 4.27**

**modifiziert 2023**

Eine klinische Untersuchung und Kontrolle der Laborwerte sollen in individuell festzulegenden Intervallen sowie bei klinischer Verschlechterung erfolgen.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

#### **Empfehlung 4.28**

**neu 2023**

Bei Erwachsenen sollten eine Leberelastographie und/oder Serumfibrosetests mindestens alle 2 bis 3 Jahre durchgeführt werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

## Hintergrund

Die Überwachung des Fortschreitens der PSC basiert auf der Bewertung der klinischen Symptomatik, dem Ausmaß der intra- und extrahepatischen Gallengangsdestruktion und der parenchymatösen Schädigung anhand der Entwicklung einer Fibrose bzw. Zirrhose mit deren Folgen wie portale Hypertension und Zeichen des Leberversagens. Unterschiedlichste Vorsorgeuntersuchungen werden diesbezüglich empfohlen (Tabelle 12). Zu der klinischen Verlaufskontrolle gehören Fragen nach Symptomen und der Lebensqualität. Eine klinische Untersuchung von PSC-Patienten einmal pro Jahr erscheint angemessen. Eine engmaschigere Überwachung ist bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung/Leberzirrhose notwendig<sup>614,315, 198</sup>. Bei klinischer Verschlechterung oder Auftreten von neuen Symptomen sind eine kurzfristige Kontrolle und zusätzliche Untersuchungen in Abhängigkeit der Klinik notwendig, auch zum Ausschluss einer hepatobiliären oder kolorektalen Malignität.

Hinsichtlich laborchemischer Verlaufskontrollen existieren verschiedene vielversprechende Surrogat-Prognoseparameter, die weiter validiert werden müssen (Tabelle 12)<sup>125, 198</sup>. Zur Rolle der transienten Elastographie für die Surveillance von PSC-Patienten verweisen wir auf das Kapitel 1.11. Die optimalen zeitlichen Intervalle der LSM sind aktuell noch nicht definiert. Der ELF™-Test (Enhanced Liver Fibrosis-Test) kann das transplantationsfreie Überleben bei PSC vorhersagen<sup>615</sup>. Er behält trotz dynamischer Schwankungen im Verlauf der PSC in Bezug auf das Fortschreiten zur Leberzirrhose seinen prädiktiven Wert<sup>616</sup>. Allerdings zeigte der ELF-Test in einer Studie nur bei Patienten mit einer AP $\geq$ 1,5 $\times$  ULN einen signifikanten Anstieg im Laufe der Zeit, was diesen Wert als relevanten Cut-off-Wert für die Risikostratifizierung unterstützt<sup>616</sup>.

Ein regelmäßiges Monitoring zur Einschätzung der Prognose der PSC/ASC im Kindes- und Jugendalter sowie Risikostratifizierung beinhaltet die Routinelaborparameter inklusive gGT, Albumin und Thrombozytenzahl<sup>551</sup>. Für adulte PSC-Patienten entwickelte Prognosescores wiesen für Patienten im Kindes- und Jugendalter nur eine eingeschränkte Aussagekraft auf<sup>617</sup>. Der Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics (SCOPE) Index bewertet die Parameter Gesamt-Bilirubin, Albumin, Thrombozytenzahl, gGT und Cholangiographie mit Punkten, um die Notwendigkeit einer Lebertransplantation oder Tod sowie hepatobiliäre Komplikationen innerhalb der nächsten 5 Jahre vorherzusagen<sup>618</sup>. Eine prospektive Validierung des SCOPE Index erfolgt im Rahmen einer prospektiven Studie (NCT04181138). Die Bestimmung der Lebersteifigkeit als nicht-invasive Methode zur Abschätzung des Fibrose/Zirrhosegrades befindet sich für pädiatrische Patienten mit PSC/ASC in der Validierungsphase<sup>619</sup>.

Tabelle 12: Verlaufskontrollen und Überwachungsuntersuchungen bei der PSC

Parameter der Überwachung	Teilaspekt der Überwachung	Häufigkeit
Laborwerte wie AST, ALT, AP, gGT, Bilirubin, Albumin, Quick/INR ggf. CA 19-9	Cholestase, Progress der PSC, Leberzirrhose, CCA	Mindestens alle 12 Monate, häufiger bei Zirrhose und/oder Symptomverschlechterung

Fettlösliche Vitamine wie A, D, E, K (Quick/INR)	Vitaminmangel	Erwachsene: bei schwerer Cholestase
Bildgebung mittels Sonographie und MRT/MRCP (Cholestase, Gallengangsstenose, CCA)	Cholestase, interventionsbedürftige Gallengangsstenosen, CCA, Gallenblasenpolypen, Leberzirrhose, portale Hypertension	Mindestens alle 12 Monate, häufiger bei Leberzirrhose (alle 6 Monate) und/oder klinische Verschlechterung
Elastographie inklusive nicht-invasiver Bluttests	Progress des PSC, Leberfibrose, Leberzirrhose	Mindestens alle 2 - 3 Jahre
Osteodensitometrie/DEXA-Scan	Knochendichte	Bei Erstdiagnose und in Abhängigkeit vom Befund alle 1 - 5 Jahre wiederholen
Screening-Fragebögen auf Pruritus, Fatigue/Depression	Lebensqualität	Mindestens alle 12 Monate
Koloskopie	Screening auf assoziierte CED bzw. Screening auf CRC bei Vorliegen einer assoziierten CED	Bei Erstdiagnose PSC und danach alle 5 Jahre bzw. alle 1 bis 2 Jahre

**Empfehlung 4.29****modifiziert 2023**

Eine Überwachung mittels Ultraschall und/oder MRT/MRCP von Krankheitsprogression, Gallengangs- und Gallenblasenmalignität sollte bei Patienten mit einer PSC oder ASC unabhängig vom Krankheitsstadium mindestens alle 12 Monate durchgeführt werden.

**[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]**

**Sensitivität/Spezifität für CCA Detektion:** moderat ⊕⊕⊕⊖, Eaton et al. 2021<sup>620</sup>, Charatcharoenwitthaya et al. 2008<sup>621</sup>

**Positiver/negativer prädiktiver Wert für CCA Detektion:** sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Villard et al. 2022<sup>622</sup>

**Überleben:** niedrig ⊕⊕⊖⊖ Ali et al. 2018<sup>623</sup>, Bergquist et al. 2022<sup>624</sup>, Trivedi et al. 2020<sup>536</sup>

Bei Vorliegen einer Zirrhose soll zur Früherkennung hepatobiliärer Malignome alle 6 Monate eine Ultraschalluntersuchung der Leber erfolgen entsprechend der Leitlinie HCC.

**[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]**

**Literatur:** Eaton et al. 2021<sup>620</sup>

**PICO-Frage:** Einfluss von Ultraschall und/oder MRT/MRCP auf die Detektionsrate eines CCA und das CCA-assoziierte Überleben

**Empfehlung 4.30****modifiziert 2023**

Eine MRT/MRCP mit Kontrastmittel soll bei klinischer Verschlechterung und/oder Malignitätsverdacht durchgeführt werden.

Die Untersuchungen sollten entsprechend den oben genannten Vorgaben erfolgen.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung|Empfehlung, starker Konsens]****Literatur:** Venkatesh et al. 2022<sup>493</sup>**Hintergrund**

Das frühzeitige Erkennen einer PSC-assoziierten Malignität ist für eine kurative Behandlung unerlässlich. Aktuell fehlt es an etablierten Parametern und Biomarkern, um PSC-Patienten mit einem hohen Malignitätsrisiko identifizieren zu können. Die Inzidenz hepatobiliärer Malignome in populations-basierenden PSC-Kohorten wurde mit etwa 0,5% pro Jahr angegeben<sup>622, 625, 626</sup>. Die Entwicklung eines HCC bei PSC-Patienten ist möglich, aber ein seltenes Ereignis, sodass die Notwendigkeit einer spezifischen HCC-Überwachung bei PSC-Patienten angezweifelt wurde<sup>627, 628</sup>. Das Risiko für ein Pankreaskarzinom scheint erhöht zu sein und lag in einer schwedischen Kohorte 14-fach oberhalb dem der Kontrollgruppe<sup>629, 630</sup>.

Daten bezüglich der Effektivität einer Überwachung auf die Entwicklung von hepatobiliären Malignomen, einschließlich Überlebens- und Kostenvorteile, sind begrenzt und widersprüchlich. Eine große retrospektive Kohortenstudie eines tertiären Versorgungszentrums konnte zeigen, dass eine regelmäßige Überwachung mit einer höheren 5-Jahres-Überlebensrate assoziiert war, als bei Patienten, die nicht regelmäßig überwacht wurden (68% versus 20%). Patienten, die überwacht wurden, wurden früher diagnostiziert und waren Kandidaten für eine Lebertransplantation<sup>623</sup>. In einer populationsbasierten Registerstudie an PSC-CED-Patienten war eine jährliche Bildgebung mit einer 2-fachen Risikoreduktion von Todesfällen aufgrund einer hepatobiliären Malignität assoziiert<sup>536</sup>. In einer anderen großen retrospektiven Studie mit 2975 PSC-Patienten aus 28 Zentren in 11 Ländern wurden verschiedene Überwachungsstrategien verglichen. Das Gesamtüberleben verbesserte sich und das Sterberisiko halbierte sich bei Patienten, die einer regelmäßigen geplanten Bildgebung unterzogen wurden<sup>624</sup>. Patienten, bei denen ein hepatobiliäres Malignom diagnostiziert wurde, wurden häufiger mit potenziell kurativen Therapien (chirurgische Resektion oder Lebertransplantation) behandelt<sup>624</sup>. Hingegen wurden in einer prospektiven multizentrischen Studie aus Schweden über fünf Jahre jährliche MRT/MRCPs ausgewertet. Die Inzidenzrate eines CCA lag bei 0,4%, und die jährliche Bildgebung mit MRT/MRCP, gefolgt von ERCP und Zytologie/Histologie, war nicht in der Lage, eine Malignität früh genug zu detektieren, um das Langzeitüberleben zu verbessern<sup>622</sup>.

Trotz der unklaren Datenlage erscheint eine jährliche Bildgebung mittels Ultraschall und/oder MRT/MRCP zur Überwachung einer PSC-assoziierten Malignität angemessen<sup>315, 621, 631, 632</sup>. Die Sensitivität für die CCA-Erkennung ist für die MRT/MRCP (89%) höher als für den Ultraschall (57%)<sup>621</sup>. Darüber hinaus deutet eine Studie darauf hin, dass die MRT/MRCP-Untersuchung der Ultraschall-Untersuchung zur CCA-Überwachung bei asymptomatischen Patienten mit PSC überlegen sein könnte<sup>620</sup>. In einer retrospektiven Observationsstudie aus Canada mit einem jährlichen MRCP-Protokoll bei PSC (56% mit intravenöser Kontrastmittelgabe) wurden kürzere Intervalle (Median 6 Monate vs 13,1 Monate) durch das Erkennen einer Verschlechterung der Krankheit ausgelöst. Wie bereits in älteren Studien gezeigt<sup>629</sup> gab es eine signifikant höhere Inzidenz PSC-assoziiierter hepatobiliärer Malignome innerhalb des ersten Jahres nach PSC-Diagnose<sup>633</sup>. Möglicherweise ergibt sich für die MRT/MRCP Bildgebung

insbesondere bei einer neu diagnostizierten PSC für die Früherkennung einer hepatobiliären Malignität ein Vorteil<sup>633</sup>.

Die Rate des CCA lag bei Kindern und Jugendlichen in einer Nachverfolgung von 781 pädiatrischen PSC- Patienten über 4,277 Personenjahre bei 1%<sup>473</sup>. Das Risiko für ein CCA im Kindes- und Jugendalter ist damit als gering einzuschätzen. Bei Verdacht sollte eine Abklärung analog zur Erwachsenenmedizin durchgeführt werden.

#### **Empfehlung 4.31**

**modifiziert 2023**

Bei Nachweis einer malignitätssuspekten hochgradigen Striktur in der kontrastverstärkten Schnittbildgebung soll eine invasive Diagnostik, in der Regel eine ERCP, mit Entnahme von Bürstenzytologie und/oder Zangenbiopsie erfolgen.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Trikudanathan et al. 2014<sup>634</sup>, Njei et al. 2016<sup>635</sup>

#### **Empfehlung 4.32**

**modifiziert 2023**

Bei weiter bestehendem Verdacht trotz initial negativer Histologie/Zytologie soll eine kurzfristige Re-Evaluation erfolgen.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Majeed et al 2018<sup>636</sup>

#### **Empfehlung 4.33**

**modifiziert 2023**

Die FISH-Analyse kann zur Erhöhung der diagnostischen Sensitivität der Bürstenzytologie eingesetzt werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**

**Literatur:** Navaneethan et al. 2014<sup>637</sup>

#### **Empfehlung 4.34**

**modifiziert 2023**

Die Cholangioskopie mit gezielter Entnahme von Zangenbiopsien kann zur Erhöhung der diagnostischen Aussagekraft der interventionellen Diagnostik einer Striktur eingesetzt werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**

**Literatur:** Njei et al. 2016<sup>635</sup>

### **Hintergrund**

Die Unterscheidung der benignen von der malignen Gallengangsstenose ist eine der klinisch relevantesten Herausforderungen bei der PSC. Das PSC-assoziierte CCA ist häufig perihilär lokalisiert und wächst lokal invasiv oft unterminierend entlang der Hauptgallenwege. Dies macht die histologische Si-

cherung zu einer Herausforderung und erfordert oft wiederholte invasive Diagnostik bis hin zur laparoskopischen Sicherung. Ein in der Bildgebung gut erkennbares raumforderndes Wachstumsverhalten oder ein intraduktal polypöses Wachstum ist bei den PSC-assoziierten CCA eher selten<sup>638, 639</sup>. Dies erklärt die deutlich limitierte Sensitivität bioptischer Methoden wie Bürstenzytologie und Zangenbiopsie. In einem systematischen Review wurde für die Bürstenzytologie eine gepoolte Sensitivität von 43% (95%-CI 35 - 52%) bei einer Spezifität von 97% (95%-CI, 95 - 98%) für die CCA-Diagnose bei PSC-Patienten gezeigt<sup>634</sup>. Eine Wiederholung der Diagnostik im Rahmen einer oder mehrerer Verlaufs-ERCP Untersuchungen erscheint daher sinnvoll, wobei unklar ist, wie häufig und in welchen Abständen diese erfolgen sollten<sup>636, 640</sup>. Die Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH), ggf. ergänzt durch eine digitale Bildanalyse, kann möglicherweise die diagnostische Genauigkeit der Bürstenzytologie erhöhen. In einer auf 8 Studien basierenden systematischen Metaanalyse lag für die CCA-Diagnose bei PSC-Patienten die gepoolte Sensitivität bei 68% (95%-CI 61 - 74%) auf Kosten einer geringeren Spezifität von 70% (95%-CI 66 - 73%)<sup>637</sup>. Aufgrund der geringeren Spezifität ist es notwendig, die Ergebnisse der FISH immer im Zusammenhang mit der Zytologie, die eine deutlich höhere Spezifität aufweist, zu betrachten. So konnte durch Einsatz der FISH in allen Fällen mit unklarer Zytologie in einer retrospektiven Studie mit 208 PSC-Patienten eine Sensitivität von 80% bei einer Spezifität von 96% und einem negativen prädiktiven Wert von 98% erreicht werden<sup>641</sup>. Eine weitere vielversprechende aber weniger gut etablierte molekulare Methode zur Verbesserung der Sensitivität der Bürstenzytologie stellt die Analyse von DNA-Methylierungsmarkern dar<sup>642, 643</sup>.

Die Zangenbiopsie hat gegenüber der Bürstenzytologie den Vorteil, dass deutlich mehr Gewebe für die histopathologische (und ggf. immunhistochemische) Analyse zur Verfügung steht. Bei ausreichend tiefer Biopsie können ggf. auch unterminierend wachsende Tumorzellverbände nachgewiesen werden; eine Zangenbiopsieentnahme unmittelbar nach bei PSC ohnehin oft indizierter vorheriger Dilatation erreicht noch tiefer intramural liegende Strukturen und weist möglicherweise aus diesem Grund eine höhere Sensitivität und einen höheren negativen prädiktiven Wert auf<sup>644</sup>. Nachteil der Zangenbiopsie ist der „sampling error“, da im Gegensatz zur Bürstenzytologie nur sehr umschriebene Bereiche erfasst werden. Dieser Nachteil könnte durch die gezielte Zangenbiopsieentnahme unter cholangioskopischer Sicht aufgehoben werden. In einer Metaanalyse wurden verschiedene diagnostische Methoden aus insgesamt 21 Studien miteinander verglichen<sup>635</sup>. Dabei zeigte die Cholangioskopie mit gezielten Zangenbiopsien die höchste diagnostische Genauigkeit von 96% (95%-CI 94 - 97%) bei einer gepoolten Sensitivität von 65% (95%-CI 35 - 87%) und einer Spezifität bei 97% (95%-CI 87 - 99%). Inwiefern die Kombination von Bürstenzytologie mit FISH und Zangenbiopsie die Vorteile beider Verfahren vereint und einen diagnostischen Vorteil bringt, ist unklar. Die endosonographische Diagnostik mit ggf. gezielter Biopsieentnahme aus suspekten Raumforderungen könnte ein weiteres ergänzendes diagnostisches Verfahren sein<sup>645</sup>. Ebenfalls vielversprechend, aber weniger gut etabliert, und in Deutschland seltener verfügbar ist die sondenbasierte konfokale Laserendomikroskopie im Gallengang<sup>646, 647</sup>.

Empfehlung	4.35	Erwachsene	modifiziert 2023
Das Carbohydrat-Antigen 19-9 (CA 19-9) sollte zur diagnostischen Abklärung einer Gallengangstriktur und kann zur CCA Surveillance in Ergänzung zur Bildgebung bei erwachsenen Patienten mit PSC bestimmt werden.			

**[Expertenkonsens, Empfehlung|Empfehlung offen, starker Konsens]****Literatur:** Charatcharoenwitthaya et al. 2008<sup>621</sup>, Razumilava et al. 2011<sup>632</sup>**Hintergrund**

Die Tumormarker CA 19-9 und CEA werden in der klinischen Praxis zur Überwachung bei Patienten mit PSC zur möglichen Frühdiagnostik eines CCA bestimmt. Ihre diagnostische Sensitivität und Spezifität sind begrenzt<sup>648-652</sup>. Das CA 19-9 ist der am umfangreichsten untersuchte Marker, obwohl wiederholte Fallserien eine Rolle als regelhaften Screening-Marker für das CCA bei PSC-Patienten nicht unterstützen konnten<sup>648, 650</sup>. Es konnte bisher kein tumorspezifischer Grenzwert definiert werden. Niedrige, stabile Werte von CA 19-9 sprechen grundsätzlich gegen ein CCA<sup>653</sup>. Anhaltend erhöhte CA 19-9-Werte sprechen für die Diagnose eines CCA und sollten den Tumorverdacht verstärken. Ein normaler Wert schließt aber das Vorliegen eines CCA nicht aus<sup>654</sup>. Das CA 19-9 kann bei Vorliegen einer bakteriellen Cholangitis oder benignen Obstruktionen der Gallenwege ansteigen.

Die bisher einzige prospektive Evaluation von CA 19-9 zur Tumorerfrüherkennung blieb ohne positives Ergebnis, bei eingeschränkter Aussagekraft der Studie bei nur vier aufgetretenen CCA in der Nachuntersuchung<sup>648</sup>. Die Kombination aus MRT/MRCP und CA 19-9 mit einem Cut-off-Wert von 20 U/ml erreicht eine Sensitivität von 100%, hat aber eine geringe Spezifität (38%)<sup>621, 632</sup>. Ebenso erreichte die Kombination aus ERCP und CA 19-9 mit einem Cut-off-Wert von 20 U/ml eine Sensitivität von 100% für die Diagnose eines CCA, hat aber ebenfalls eine geringe Spezifität von 43%<sup>621</sup>. Im Rahmen der Interpretation erhöhter CA 19-9 Messwerte ist zu beachten, dass in bis zu einem Drittel der PSC-Patienten mit erhöhtem CA 19-9 kein CCA vorliegt und dass bis zu 10% der Gesamtbevölkerung genetisch-determiniert kein CA 19-9 exprimieren können<sup>602, 651, 655</sup>. Das CA 19-9 weist eine geringe intraindividuelle Variabilität im Zeitverlauf auf und die individuellen Werte werden durch genetische Unterschiede in den Fucosyltransferase-Genen (FUTs) 2 und 3 beeinflusst<sup>653,656</sup>. Diese Daten legen nahe, dass bei fehlender bakterieller Cholangitis der intraindividuelle relative Anstieg des CA 19-9-Spiegels auf eine Tumorentwicklung hinweisen kann und dass absolute Grenzwerte weniger relevant sein könnten<sup>653</sup>. In der größten bisher veröffentlichten retrospektiven Serie war CA 19-9 ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität und CCA-bedingte unerwünschte Ereignisse, ebenso wie die Teilnahme an einem Surveillance Programm<sup>623</sup>. Ein deutlich erhöhter CA19-9 Wert ist allgemein bei CCA mit einer schlechteren Prognose assoziiert und CA19-9 kann nach den Empfehlungen der europäischen Onkologengesellschaft (ESMO) für die Beurteilung des Therapieansprechens nützlich sein<sup>657</sup>.

Die Datenlage für CEA bei PSC 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 Spezifitäten zwischen beiden Tumormarkern für das CCA vergleichbar waren<sup>652, 656, 658, 659</sup>.

**Empfehlung 4.36****modifiziert 2023**

Gallenblasenpolypen sollen regelmäßig sonographisch überwacht werden. In allen Fällen sollte die Indikation zur Cholezystektomie diskutiert werden, bei Polypen über 8 mm oder Größenprogredienz kleinerer Polypen soll aufgrund des erhöhten Karzinomrisikos eine Cholezystektomie erfolgen.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung|Empfehlung, starker Konsens]****Literatur:** Eaton et al. 2012<sup>660</sup>**Hintergrund**

Raumforderungen oder Polypen der Gallenblase treten bei ca. 6 - 13,7% der PSC-Patienten auf; in etwa der Hälfte der Fälle handelt es sich dabei um Karzinome<sup>661, 662</sup>. 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 der Polypengröße von 0,8 cm ergibt sich eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 70% für das Vorliegen eines CCA<sup>660</sup>. Bei Polypen > 0,8cm ist daher eine Cholezystektomie indiziert. Bei kleineren Polypen ist der kontrastmittelverstärkte Ultraschall (CEUS) hilfreich, denn bei kontrastmittelanreichernden Polypen ist unabhängig von der Größe des Polypen eine Cholezystektomie zu erwägen. Bei kleinen, nicht kontrastmittelanreichernden Polypen wird nach 3 - 6 Monaten eine erneute Ultraschalluntersuchung durchgeführt, um eine Wachstumstendenz zu beurteilen. Bei Polypen kleiner 0,8 cm erscheint es vor dem Hintergrund, dass vermutlich eine Dysplasie-Karzinom-Sequenz vorliegt<sup>663</sup>, 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 dem Stadium Child Pugh B) ansteigt<sup>660</sup>. Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung ist jedoch erforderlich. Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung sollten für die Cholezystektomie an ein erfahrenes Zentrum überwiesen werden, das vorzugsweise über die Möglichkeit einer Lebertransplantation verfügt.

**4.5 Therapie von Symptomen und Komplikationen der PSC****Empfehlung 4.37 neu 2023**

Beim Auftreten bzw. Verschlechterung eines Pruritus sollen relevante Strikturen als Ursache ausgeschlossen und bei Vorliegen endoskopisch therapiert werden (*siehe endoskopische Therapie*).

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]****Empfehlung 4.38 neu 2023**

Zur medikamentösen Therapie bei Pruritus sollte bei Erwachsenen mit PSC in erster Linie Bezafibrat oder Rifampicin verwendet werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]****Literatur:** de Vries et al. 2021<sup>432</sup>**Empfehlung 4.39 Kinder und Jugendliche neu 2023**

Zur medikamentösen Therapie des cholestatischen Pruritus bei Kindern und Jugendlichen kann Rifampicin eingesetzt werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]****Literatur:** Kronsten et al. 2013<sup>664</sup>

## Hintergrund

Beim Auftreten von Juckreiz bei PSC-Patienten werden als Basismaßnahmen der Einsatz von Feuchtigkeitsscremes und kühlenden Gelen sowie das Meiden heißer Bäder und Duschen empfohlen<sup>499</sup>. Basierend auf der FITCH-Studie wird Bezafibrat (400 mg p.o. 1 x tgl.) als Erstlinientherapie empfohlen. In dieser randomisierten, placebokontrollierten Studie führte Bezafibrat innerhalb von 3 Wochen bei 45% der Patienten einer gemischten PBC- und PSC-Kohorte zu einer Abnahme des Juckreizes um mindestens 45% (davon bei 41% der PSC-Patienten)<sup>432</sup>. Eine Reduktion der Nierenfunktion, Myalgien, Myopathien sowie eine Transaminasen-Erhöhung sind mögliche Nebenwirkungen einer Bezafibrat Therapie<sup>432</sup>. Rifampicin (150 - 300 mg/d) stellt eine Alternative zu Bezafibrat dar und kann eine medikamentös-induzierte Hepatitis in bis zu 12% der Patienten nach 4 - 12 Wochen auslösen<sup>499</sup>. Hier sind Laborkontrollen entsprechend notwendig.

Der cholestatische Juckreiz ist im Kindes- und Jugendalter eine seltene Komplikation der PSC<sup>518</sup>. Die medikamentöse Therapie der ersten Wahl bei cholestatischem Juckreiz beinhaltet bei Kindern und Jugendlichen UDCA und Rifampicin<sup>664</sup>. Antihistaminika werden wegen ihres sedierenden Effektes gegeben und helfen beim abendlichen Einschlafen.

Als mögliche Drittlinientherapie sind Colestyramin, Naloxon oder Sertralin beschrieben, wobei die Datenlage für einen erfolgreichen Einsatz im pädiatrischen Alter gering ist. Bei Alagille Syndrom und progressiver familiärer intrahepatischen Cholestase zeigen Gallensäurewiederaufnahmehemmer eine gute Effektivität zur Therapie des Juckreizes<sup>665, 666</sup> und verbessern die Lebensqualität<sup>667</sup>. Daten zu PSC- oder ASC-Patienten fehlen bisher. Für die Überwachung des Therapieansprechens kann ein Juckreizscore verwendet werden<sup>668</sup>.

### Empfehlung 4.40 Erwachsene neu 2023

Bei Erwachsenen sollten Serumspiegel für fettlösliche Vitamine spätestens bei fortgeschrittener Cholestase kontrolliert werden und bei nachgewiesenem Mangel substituiert werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

### Empfehlung 4.41 Kinder und Jugendliche neu 2023

Bei Kindern und Jugendlichen sollen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und im Verlauf einer cholestatischen Lebererkrankung regelmäßig die fettlöslichen Vitamine im Serum bestimmt und ggf. substituiert werden.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

## Hintergrund

Patienten mit cholestatischer Lebererkrankung haben ein erhöhtes Risiko für einen Mangel fettlöslicher Vitamine. Bei PSC-Patienten wurden im frühen Krankheitsstadium bei 40%, 14% bzw. 2% der Fälle erniedrigte Spiegel für Vitamin A, D und E gemessen. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien stiegen diese Raten auf 82% für Vitamin A, 57% für Vitamin D und 43% für Vitamin E an<sup>525, 669</sup>.

Die Substitution mit fettlöslichen Vitaminen ist bei nachgewiesenem Mangel notwendig ([Tabelle 13 \[Di Giorgio 2019, Send 2020\]](#)). 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, sind 3 bis

6-monatige Verlaufskontrollen des Vitaminstatus – Vitamin A und E, Parathormon und 25-OH-Cholecalciferol für Vitamin D sowie INR/Quick ggf mit Vitamin-K abhängigen Gerinnungsfaktoren - sinnvoll. Meist ist eine orale Substitution in hohen Dosen ausreichend und eine intravenöse oder intramuskuläre Gabe vermeidbar<sup>670</sup>.

Tabelle 13: Mangel und Substitution von fettlöslichen Vitaminen bei der PSC [Di Giorgio 2019, Send 2020] <sup>525, 671</sup>

Vitamin	Symptome	Dosierung Kinder		Dosierung Erwachsene		Kommentar
		Aufsättigung	Erhaltung	Aufsättigung	Erhaltung	
<b>A</b>	Nachtblindheit, Xerophthalmie	5.000 - 10.000 (IU/d)	1.500 - 5.000 (IU/d)	5.000 - 100.000 (IU/d)	1.500 - 5.000 (IU/d)	Spiegel kontrollieren, um Überdosierung zu Vermeiden
<b>E</b>	Neuropathie, Ataxie, neuromusk. Erkrankung, hämolyt. Anämie	100 - 200 mg/d	15 - 25 mg/d	200 - 2000 mg/d	15 mg/d	
<b>K</b>	Gerinnungsstörung, Osteopenie	2 - 5 mg/i.v. für 72h	2 - 5 mg/d oral	2,5 - 10 mg/d oral oder i.v.	5 - 10 mg/d oder pro Woche oral	INR-Messungen
<b>D</b>	Osteomalazie, Osteoporose, Tetanie	400 - 8.000 IU/d	400 - 2.000 IU/d	Serum 25OH Vit D < 12 ng/ml		
				50.000 IU/Woche für 8 Wochen	800 IU/d	
				Serum 25OH Vit D 12 - 20 ng/ml		
				800 - 1.000 IU/d	800 IU/d	
				Serum 25OH Vit D 20 - 30 ng/ml		
				600 - 800 IU/d	600 - 800IU/d	

## 4.6 Diagnostik der IAC

### Empfehlung 4.42 modifiziert 2023

Die Diagnostik der IAC soll anhand der HISORt-Kriterien erfolgen.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Löhr et al. 2022<sup>672</sup>, Chazouilleres et al. 2022<sup>499</sup>

### Empfehlung 4.43 modifiziert 2023

In der Differenzialdiagnose soll die Abgrenzung der IAC zu pankreatobiliären Malignomen und zu primär oder sekundär sklerosierenden Cholangitiden beachtet werden.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Löhr et al. 2022<sup>672</sup>, Chazouilleres et al. 2022<sup>499</sup>

### Empfehlung 4.44 neu 2023

Bei IAC sollte eine autoimmune Pankreatitis Typ1 abgeklärt werden, die bei vielen Betroffenen vorliegt.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Löhr et al. 2022<sup>672</sup>, Chazouilleres et al. 2022<sup>499</sup>

### Empfehlung 4.45 neu 2023

Als Risikofaktoren für eine IAC sollten männliches Geschlecht (> 80%), Lebensalter > 50 Jahre und Exposition gegenüber Toxinen bedacht werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Löhr et al. 2022<sup>672</sup>, Chazouilleres et al. 2022<sup>499</sup>

### Empfehlung 4.46 modifiziert 2023

Die Initialdiagnostik einer IAC sollte sonographisch sowie durch die Bestimmung des Serum IgG4 erfolgen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Löhr et al. 2022<sup>672</sup>, Chazouilleres et al. 2022<sup>499</sup>

### Empfehlung 4.47 modifiziert 2023

Bei V.a. IAC sollte eine MRT/MRCP des Oberbauchs erfolgen zur Beurteilung der Leber, Gallenwege und Gallenblase und des Pankreas.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Löhr et al. 2022<sup>672</sup>, Chazouilleres et al. 2022<sup>499</sup>

**Empfehlung 4.48** **modifiziert 2023**

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

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**

**Literatur:** Lohr et al. 2022<sup>672</sup>, Chazouilleres et al. 2022<sup>499</sup>

**Empfehlung 4.49** **modifiziert 2023**

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

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Lohr et al. 2022, Chazouilleres et al. 2022<sup>499</sup>

**Empfehlung 4.50** **Modifiziert 2023**

Sind die Befunde weiterhin suggestiv auf das Vorliegen einer IAC, kann eine probatorische Steroidtherapie über 4 Wochen erfolgen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**

**Literatur:** Lohr et al. 2022<sup>672</sup>, Chazouilleres et al. 2022<sup>499</sup>

**Empfehlung 4.51** **modifiziert 2023**

Kommt es innerhalb von 4 Wochen unter Steroidtherapie zu keiner Verbesserung, sollten ein Malignom oder weitere Differenzialdiagnosen ausgeschlossen werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Lohr et al. 2022<sup>672</sup>, Chazouilleres et al. 2022<sup>499</sup>

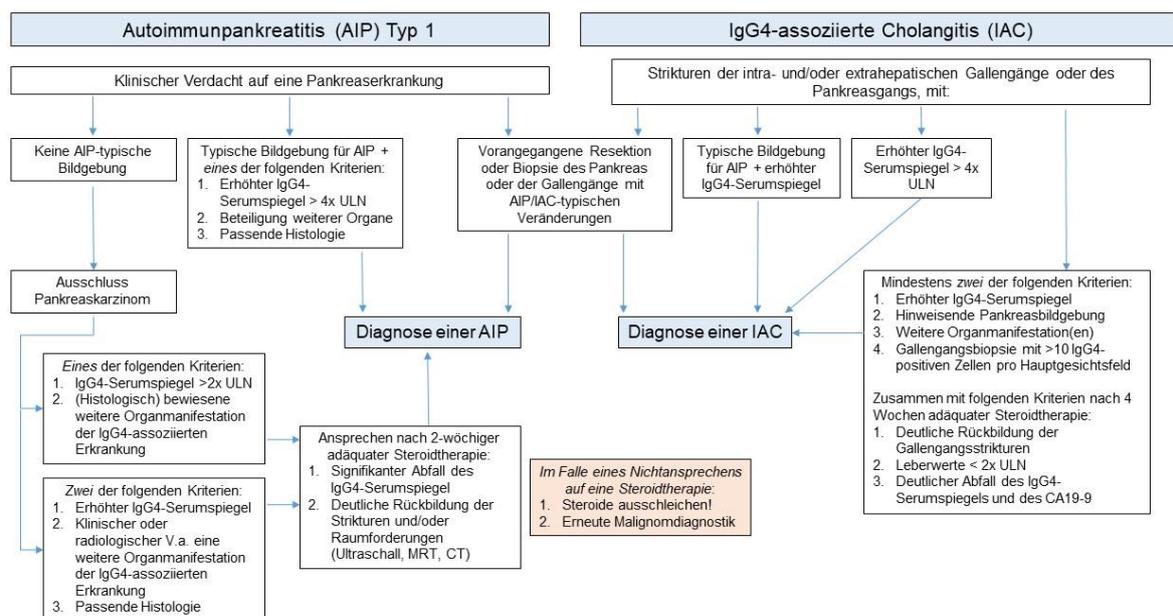
## Hintergrund

Die überwiegende Mehrzahl der Individuen mit IgG4-assoziiierter Cholangitis (IAC; englisch: IgG4-related cholangitis, IRC<sup>673</sup>) ist männlich (in 80 - 85% der Fälle) und über 50 Jahre alt. Die meisten IAC-Patienten hatten beruflich meist über Jahre Kontakt mit Industriegasen und -dämpfen, Lösungsmitteln, Ölprodukten und Farbstoffen („blue-collar work“)<sup>674, 675</sup>. Die Betroffenen berichten auch über allergische oder atopische Beschwerden. Klinische Leitsymptome sind Ikterus und Gewichtsverlust, möglicherweise verbunden mit abdominellen Beschwerden und Juckreiz<sup>676</sup>. Steatorrhoe und/oder Diabetes deuten auf eine Mitbeteiligung des Pankreas im Sinne einer Autoimmunpankreatitis Typ 1 hin, für die in über 90% der Betroffenen Hinweise bei sorgfältiger Untersuchung bestehen können. Weitere Organmanifestationen der IgG4-assoziierten Erkrankung müssen erwogen und abgefragt werden (z.B.

Schwellung im Bereich der Speichel- oder Tränendrüsen, urogenitale Beschwerden, etc.)<sup>672, 673, 676</sup>. Die sorgfältige Berufsanamnese kann unterstützende Hinweise geben<sup>674, 675</sup>.

Laborchemisch besteht meist ein Cholestaseprofil (erhöhte AP, gGT und/oder Bilirubin) mit milder Transaminasenerhöhung. Der IgG4-Serumspiegel ist bei 70 - 75% der Patienten erhöht (> 140 mg/dl), erlaubt jedoch nur bei einer Erhöhung über das 4-fache der oberen Normgrenze (>4x ULN) die Diagnose einer IAC, da die relevantesten Differentialdiagnosen PSC, CCA und Pankreaskarzinom in 10 - 15% der Fälle ebenfalls mit einem moderat erhöhten IgG4-Serumspiegel einhergehen können (<4x ULN)<sup>677</sup>.

Klinisch ist die IAC schwierig von einer malignen bzw. primär oder sekundär sklerosierenden Erkrankung im Bereich der Gallenwege oder des Pankreas unterscheidbar<sup>677</sup>. Jeder dritte Patient mit einer IAC oder AIP wird vor Diagnosestellung aufgrund eines Malignomverdachtes einer nicht notwendigen, potentiell invalidisierenden viszeralchirurgischen Operation (Hemihepatektomie, Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple) unterzogen<sup>678-680</sup>. Die sogenannten HISORt Kriterien gelten heute als diagnostischer Standard<sup>672, 673, 676, 678</sup>. Die HISORt Kriterien (*Abbildung 4*<sup>677</sup>) beinhalten: Histologie (H); Bildgebung, engl. imaging (I); Serologie (IgG4-Serumspiegel) (S); weitere Organmanifestationen der IgG4-assoziierten Erkrankung (O) und Therapieansprechen, engl. response to treatment (Rt).



#### Legende:

AIP - Autoimmunpankreatitis Typ 1, CT – Computertomographie, FNA – Feinnadelaspiration, IAC - IgG4-assoziierte Cholangitis, MRCP – Magnetresonanztomographie, ULN – Upper limit of the normal

Abbildung 4: Diagnosekriterien für die IgG4-assoziierte Cholangitis in Überlappung zur Autoimmunpankreatitis Typ 1<sup>677</sup>

## 4.7 Therapie der IAC

**Empfehlung 4.52**

**modifiziert 2023**

Alle symptomatischen Patienten mit einer IAC sollen bei Fehlen von Kontraindikationen zur Induktionstherapie mit Predniso(lo)n behandelt werden.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Lühr et al. 2022<sup>672</sup>, Chazouilleres et al. 2022<sup>499</sup>

#### **Empfehlung 4.53**

**modifiziert 2023**

Bei Patienten, die nicht auf eine Steroidtherapie ansprechen und bei denen die Diagnose einer IAC als gesichert gilt, kann eine Reduktion der Steroidtherapie über 3 - 6 Monate und gleichzeitige Eindosierung von steroidsparenden Immunsuppressiva wie Azathioprin oder MMF versucht werden. Sollte es zu keinem Ansprechen kommen, kann eine Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erwogen werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens]**

**Literatur:** Lühr et al. 2022<sup>672</sup>, Chazouilleres et al. 2022<sup>499</sup>

### **Hintergrund**

Die IAC spricht in der Mehrzahl der Fälle ausgezeichnet auf eine immunsuppressive Therapie an. Bis zu 97% der Patienten zeigen nach einer dreimonatigen Induktionstherapie mit Prednisolon eine partielle und etwa zwei Drittel eine vollständige Remission der Erkrankung mit Normalisierung der Leberwerte, vollständige Rückbildung aller Strikturen und Pseudotumoren und Normalisierung des IgG4-Serumspiegels<sup>677</sup>. Zumeist wird initial eine Prednisolondosis von 30 - 40mg pro Tag über 4 Wochen mit anschließend schrittweiser Dosisreduktion über 3 - 6 Monate (5mg alle 2 Wochen) angewendet<sup>672, 673</sup>. Für Patienten mit Risikokonstellation für Steroidnebenwirkungen (z.B. Osteoporose, Diabetes mellitus, etc.) sollte eine Niedrigdosis-Induktion mit 10 - 20 mg pro Tag erwogen werden.

Trotz des sehr guten Ansprechens der meisten Patienten auf die Initialtherapie zeigen 30 - 50% ein Rezidiv der IAC, häufig innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der Prednisolontherapie. Aus diesem Grund wird eine niedrigdosierte Langzeitbehandlung mit Prednisolon (2,5 - 5 mg pro Tag) und/oder Azathioprin (1 - 2 mg/kg KG) empfohlen, die zumindest für die AIP über einen Zeitraum von 3 Jahren eine Verminderung des Wiederaufflammens der IgG4-Erkrankung zeigte<sup>672</sup>.

Bei Nichtansprechen auf die Therapie muss die Diagnose einer IAC hinterfragt werden. Bestätigt sich der Verdacht auf das Vorliegen einer IAC, kann ein Therapieversuch mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab unternommen werden, welcher selektiv CD20-positive B-Zellpopulationen depletiert (z.B. 1000mg i.v. Rituximab Woche 0, Woche 2 und ggf. nach 6 Monaten wiederholen)<sup>672</sup>. Im Hinblick auf das mögliche Nebenwirkungsprofil von Rituximab (u.a. Reaktivierung latenter Virusinfektionen wie JC-Virus oder HBV, schwere Infusionsreaktionen, Risiko für bakterielle Cholangitis) und die hohen Therapiekosten wird diese Option nach dem derzeitigen Stand der Studienlage vorrangig bei Patienten ohne suffizientes Ansprechen auf Steroide oder mit absoluten Kontraindikationen für Steroide eingesetzt<sup>677</sup>.

### **4.8 Komplikationen IAC**

#### **Empfehlung 4.54**

**geprüft 2023**

Das Vorliegen eines Malignoms sollte in der Abklärung einer IgG4-assoziierten Erkrankung differentialdiagnostisch abgeklärt werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Lühr et al. 2022<sup>672</sup>, Chazouilleres et al. 2022<sup>499</sup>

### **Hintergrund**

Die Unterscheidung einer IAC vom CCA ist insbesondere bei Bildung tumorähnlicher Raumforderungen, zumal mit lokoregionärer Lymphadenopathie, klinisch, laborchemisch und bildgebend sehr schwierig. Wie die PSC kann auch das CCA mit einem erhöhten IgG4-Serumspiegel einhergehen, welcher jedoch im Unterschied zur IAC nicht das 4-fache der oberen Normgrenze übersteigt<sup>672</sup>. Aufgrund der heterogenen Datenlage und Fehlens prospektiver Studien kann bei nachgewiesener IgG4-assoziiierter Erkrankung ein regelmäßiges Screening auf Malignomerkrankungen derzeit nicht empfohlen werden.

## 5 Leitlinie – Autoimmune Lebererkrankungen während der Schwangerschaft

Viele autoimmune Lebererkrankungen betreffen Frauen im gebärfähigen Alter. Generell sollten diese Patientinnen bezüglich der Wahl des Kontrazeptivums beraten werden, ebenso auch vor Planung einer Schwangerschaft bezüglich der Medikation und Risiken im Rahmen der autoimmunen Lebererkrankung. Idealerweise erfolgt eine interdisziplinär gynäkologisch/geburtshilfliche-hepatologische Begleitung der Patientinnen an einem Zentrum mit entsprechender Erfahrung.

### 5.1 Schwangerschaft und autoimmune Hepatitis (AIH)

#### Empfehlung 5.1

neu 2023

Patientinnen mit einer autoimmunen Hepatitis und bestehendem Kinderwunsch sollten präkonzeptionell hepatologisch beraten werden. Hierbei sollte insbesondere die Medikation sowie mögliche Komplikationen Gegenstand der Beratung sein. Patientinnen mit Kinderwunsch sollen eine nicht embryotoxische Medikation erhalten, ggfs. soll eine Umstellung erwogen werden.

**[Empfehlungsgrad B] Empfehlungsgrad A, starker Konsens]**

**Frühgeburtlichkeit bedingt durch AIH (inklusive Therapie):** niedrig ⊕⊕⊖⊖ El Jamaly et al. 2021<sup>681</sup>, Si et al. 2022<sup>682</sup>, Sharma et al. 2021<sup>683</sup>

**Frühgeburtlichkeit bedingt durch Azathioprin/immunsuppressive Therapie:** sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ El Jamaly et al. 2021<sup>681</sup>, Si et al. 2022<sup>682</sup>, Alami et al. 2018<sup>684</sup>, Goldstein et al. 2007<sup>685</sup>

**Gestationsdiabetes bedingt durch AIH (inklusive Therapie):** niedrig ⊕⊕⊖⊖ El Jamaly et al. 2021<sup>681</sup>, Sharma et al. 2021.<sup>683</sup>

**Geburtsgewicht:** niedrig ⊕⊕⊖⊖ El Jamaly et al. 2021<sup>681</sup>, Alami et al. 2018<sup>684</sup>, Goldstein et al. 2007<sup>685</sup>, Matarazzo et al. 2022<sup>686</sup>, Sharma et al. 2021<sup>683</sup>

**Fehlgeburtenrate:** niedrig ⊕⊕⊖⊖ El Jamaly et al. 2021<sup>681</sup>, Alami et al. 2018<sup>684</sup>, Matarazzo et al. 2022<sup>686</sup>, Si et al. 2022<sup>682</sup>

**Teratogenität:** niedrig ⊕⊕⊖⊖ El Jamaly et al. 2021<sup>681</sup>, Si et al. 2022<sup>682</sup>, Alami et al. 2018<sup>684</sup>, Goldstein et al. 2007<sup>685</sup>, Matarazzo et al. 2022<sup>686</sup>, Sharma et al. 2021<sup>683</sup>

**PICO-Frage:** Einfluss von AIH und Azathioprin auf Frühgeburtlichkeit, Gestationsdiabetes, Geburtsgewicht, Fehlgeburtenrate oder Teratogenität.

#### Hintergrund

Patientinnen mit einer AIH und bestehendem Kinderwunsch bedürfen einer präkonzeptionellen Beratung. Ziel hierbei ist es eine biochemische Vollremission der Erkrankung vor Schwangerschaft zu erreichen und beizubehalten<sup>687-689</sup> und falls notwendig, die Medikation auf nicht-embryotoxische Medikamente umzustellen.

Bei bestehender AIH ist das Risiko für maternale schwangerschaftsspezifische Komplikationen (Gestationsdiabetes, (Prä-)Eklampsie, HELLP) erhöht<sup>690</sup>. Ferner ist auch das Risiko für niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit<sup>683, 691</sup> und auch für „Neugeborene zu klein für das Reifealter“ („SGA“, „small for

gestational age“) erhöht<sup>681, 692</sup>. Das Risiko für Fehlgeburten scheint vom Autoantikörper-Profil abzuhängen – insbesondere Patientinnen mit nachweisbaren anti-Ro52-Antikörpern oder anti-SLA/LP Antikörpern scheinen ein erhöhtes Risiko zu haben.

Patientinnen, die eine embryotoxische Medikation erhalten, müssen präkonzeptionell auf eine nicht-embryotoxische Medikation umgestellt werden. Dies gilt vorrangig für das häufig in der Zweitlinientherapie eingesetzte MMF<sup>693, 694</sup>. Die fortgesetzte Einnahme von Prednisolon sowie Budesonid<sup>695</sup> ist möglich. Azathioprin gilt als sicheres Medikament in der Schwangerschaft<sup>684, 696</sup>. Insbesondere Patientinnen unter Zweit- und Drittlinientherapie ist bei Kinderwunsch eine reproduktionstoxikologische Beratung anzuraten.

Tabelle 14: In der Schwangerschaft grundsätzlich mögliche und kontraindizierte Therapeutika der AIH

Kann in der Schwangerschaft fortgeführt werden	Soll in der Schwangerschaft nicht fortgeführt werden
Azathioprin	Mycophenolat Mofetil*
Cyclosporin A*	Methotrexat*
Tacrolimus*	
Infliximab*	
Prednisolon unterhalb der Cushing-Dosis	
Budesonid	
*off-label Gebrauch für die AIH	

## Empfehlung 5.2

neu 2023

Während der Schwangerschaft sollte eine hepatologische Mitbetreuung erfolgen, eine nicht-embryotoxische Medikation sollte während der Schwangerschaft fortgeführt werden.

**[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]**

**Frühgeburtlichkeit bedingt durch AIH (inklusive Therapie):** niedrig ⊕⊕⊖⊖ El Jamaly et al. 2021<sup>681</sup>, Si et al. 2022<sup>682</sup>, Sharma et al. 2021<sup>683</sup>

**Frühgeburtlichkeit bedingt durch Azathioprin/immunsuppressive Therapie:** sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ El Jamaly et al. 2021<sup>681</sup>, Si et al. 2022<sup>682</sup>, Alami et al. 2018<sup>684</sup>, Goldstein et al. 2007<sup>685</sup>

**Gestationsdiabetes bedingt durch AIH (inklusive Therapie):** niedrig ⊕⊕⊖⊖ El Jamaly et al. 2021<sup>681</sup>, Sharma et al. 2021<sup>683</sup>.

**Geburtsgewicht:** niedrig ⊕⊕⊖⊖ El Jamaly et al. 2021<sup>681</sup>, Alami et al. 2018<sup>684</sup>, Goldstein et al. 2007<sup>685</sup>, Matarazzo et al. 2022<sup>686</sup>, Sharma et al. 2021<sup>683</sup>.

**Fehlgeburtenrate:** niedrig ⊕⊕⊖⊖ El Jamaly et al. 2021<sup>681</sup>, Alami et al. 2018<sup>684</sup>, Matarazzo et al. 2022<sup>686</sup>, Si et al. 2022<sup>682</sup>.

**Teratogenität:** niedrig ⊕⊕⊖⊖ El Jamaly et al. 2021<sup>681</sup>, Si et al. 2022<sup>682</sup>, Alami et al. 2018<sup>684</sup>, Goldstein et al. 2007<sup>685</sup>, Matarazzo et al. 2022<sup>686</sup>, Sharma et al. 2021<sup>683</sup>.

**PICO-Frage:** Einfluss von AIH und Azathioprin auf Frühgeburtlichkeit oder Gestationsdiabetes oder Geburtsgewicht oder Fehlgeburtenrate oder Teratogenität.

## Hintergrund

Neben der Planung der immunsuppressiven Therapie der AIH vor der Konzeption muss eine Überwachung der Medikation während und unmittelbar nach der Schwangerschaft in Zusammenschau mit der entzündlichen Aktivität durch einen erfahrenen Arzt gewährleistet werden. Gegebenenfalls ist eine Überweisung der Patientin an ein auf autoimmune Lebererkrankungen spezialisiertes Leberzentrum notwendig. Generell wird die nicht-embryotoxische Medikation während der Schwangerschaft, insbesondere in Trimenon 1 und 2 und zumeist auch die gesamte Schwangerschaft über fortgeführt, um einen Schub der AIH zu verhindern. Während im dritten Trimenon häufig die entzündliche Aktivität der Erkrankung abnimmt, ist dies im ersten und zweiten Trimenon eher nicht zu erwarten<sup>697</sup>. Regelmäßige Kontrollen der Transaminasen während der Schwangerschaft sind essentiell. Ein Schub der AIH ist während der Schwangerschaft möglich und muss therapiert werden. Hierbei kann eine kurzfristige Erhöhung bzw. Hinzunahme eines Steroidpräparates (z.B. Prednisolon, Budesonid) oder auch eine Erhöhung der Azathioprin-Dosis vorgenommen werden. Die Auswahl und Dosis der Therapie richtet sich bei einem Schub der AIH nach dem Ausmaß der Leberwerterhöhung und erfolgt vorzugsweise in einem auf autoimmune Lebererkrankungen spezialisierten Leberzentrum.

### Empfehlung 5.3

neu 2023

Wegen des Risikos eines konnatalen Herzblocks sollte bei AIH und Schwangerschaft auf anti-Ro52-Antikörper gescreent werden, und bei Nachweis die Anbindung an eine perinatologische Risikosprechstunde erfolgen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]**

**Literatur:** Knolle et al. 1994<sup>698</sup>

## Hintergrund

Selten ist ein konnataler Herzblock durch den transplazentaren Übertritt von spezifischen Autoantikörpern möglich<sup>698</sup>. Daher besteht die Empfehlung während der Schwangerschaft ein Screening durchzuführen und – bei Nachweis – eine Entbindung an einem Perinatalzentrum Level I zu planen.

### Empfehlung 5.4

neu 2023

Bei der AIH tritt häufig ein postpartaler Schub auf. Daher sollten post partum engmaschige Kontrollen der Transaminasen erfolgen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Schramm et al. 2006<sup>699</sup>, Olsen et al. 2021<sup>700</sup>

## Hintergrund

Häufig kommt es nach der Entbindung zu einem Schub der AIH<sup>699, 701</sup>. Eine präemptive Erhöhung der Immunsuppression kann diskutiert werden, in jedem Falle sollten aber engmaschige laborchemische

Kontrollen (z.B. alle 2 - 3 Wochen) erfolgen. Besonders hoch scheint das Risiko für einen postpartalen Schub bei Patientinnen mit einer AIH2 sowie bei schlechter Therapieadhärenz zu sein<sup>700</sup>.

#### **Empfehlung 5.5**

**modifiziert 2023**

Eine Therapie mit Azathioprin und Steroiden sollte während des Stillens fortgeführt werden. Der Kinderarzt sollte Kenntnis über die Medikation der Mutter haben.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Singh et al. 2011<sup>702</sup>

#### **Hintergrund**

Azathioprin und Steroide gehen nur in geringen Anteilen in die Muttermilch über und erscheinen insgesamt sicher während der Stillzeit.<sup>702-704</sup>

### **5.2 Schwangerschaft und primär biliäre Cholangitis (PBC)**

#### **Empfehlung 5.6**

**modifiziert 2023**

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

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** El Jamaly et al. 2022<sup>705</sup>

#### **Hintergrund**

Die Diagnose einer PBC steht der Erfüllung eines Kinderwunsches nicht entgegen, insbesondere sofern keine fortgeschrittene Fibrose vorliegt. Größere Fallkontrollstudien, welche Daten zu Schwangerschaften und Outcomes bei Patientinnen mit PBC berichteten, zeigten keine erhöhten fetalen Risiken für ungewollte Schwangerschaftsabbrüche, Fehlbildungen oder Geburtskomplikationen. Diese Studien sind jedoch retrospektiv erfolgt, wobei ein erheblicher Anteil der Patientinnen bei Schwangerschaft noch keine PBC hatte, sondern diese im späteren Verlauf entwickelte<sup>332, 706, 707</sup>. Dies limitiert auch die Aussagekraft der bisher größten Metaanalyse zur Frage nach maternalen und fetalen Komplikationen der Schwangerschaft<sup>705</sup>.

Die verfügbaren Fallserien unterstützen die bisher aus den o.g. Arbeiten gezogene Schlussfolgerung, dass PBC-Patientinnen erfolgreich und in der Regel sicher für Mutter und Neugeborenes eine Schwangerschaft austragen können. Eine Fallserie von 50 Schwangerschaften bei PBC-Patientinnen zeigte eine nur sehr geringe Rate an Totgeburten mit einem Fall.<sup>708</sup> Eine Zunahme der Aktivität der PBC mit Anstieg der Leberwerte nach Entbindung ist häufig (bis 60% der Fälle), aber zumeist mild und selbstlimitierend<sup>708-710</sup>. Eine regelmäßig berichtete maternale Komplikation bei PBC-Patientinnen in der Schwangerschaft ist das Auftreten von Juckreiz, welcher in bis zu 40% der Patientinnen neu auftritt, und meist nach Entbindung wieder nachlässt<sup>708, 710</sup>.

#### **Empfehlung 5.7**

**modifiziert 2023**

Die Therapie mit UDCA sollte in der gesamten Schwangerschaft in gleicher Dosis (13 - 15mg/kg Körpergewicht) fortgesetzt werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Poupon et al. 2005<sup>711</sup>

### Hintergrund

Oft tritt eine Schwangerschaft unter laufender UDCA-Therapie ein. Die Fortsetzung einer Therapie mit UDCA während der Schwangerschaft erscheint sicher<sup>772</sup>. Eine sichere Einschätzung des Risikos in der frühen Schwangerschaft ist auf Grundlage der bestehenden Daten nicht abschließend möglich, es gibt jedoch keine Hinweise auf Teratogenität im Menschen. Schwangere müssen über die fehlende Datengrundlage zu UDCA aufgeklärt werden. Es gibt Hinweise, dass die Fortsetzung der Therapie eine perinatale laborchemische Exazerbation der Grunderkrankung verhindern kann<sup>710</sup>.

Cholestatischer Juckreiz bei Patientinnen mit PBC in der Schwangerschaft konnte in Fallberichten mit UDCA erfolgreich behandelt werden<sup>706, 708, 710</sup>. Auch Colestyramin kann während der Schwangerschaft zur Therapie des Juckreizes angewendet werden. Für Bezafibrat liegen keine Daten zum Gebrauch in der Schwangerschaft vor. Da jedoch im Tierexperiment Embryotoxizität beobachtet wurde, muss zum jetzigen Zeitpunkt von der Anwendung von Bezafibrat während der Schwangerschaft abgeraten werden. Rifampicin, Sertralin und andere experimentelle Therapien wurden ebenfalls in der Schwangerschaft erfolgreich eingesetzt<sup>710</sup>.

### Empfehlung 5.8

überprüft 2023

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

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** de Vries et al. 2019<sup>712</sup>

### Hintergrund

UDCA geht nur in geringen Anteilen in die Muttermilch über<sup>713</sup>. Negative Effekte auf die körperliche und geistige Entwicklung von gestillten Kindern unter mütterlicher UDCA-Therapie wurden nicht berichtet und die Anwendung von UDCA in der Stillzeit wird als sicher gewertet<sup>712</sup>.

## 5.3 Schwangerschaft und primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

### Empfehlung 5.9

modifiziert 2023

Eine Schwangerschaft erscheint bei Patientinnen mit PSC ohne fortgeschrittene Leberfibrose, portale Hypertension oder Komplikationen sicher und es soll nicht grundsätzlich davon abgeraten werden. Die Patientinnen sollten auf die möglicherweise erhöhte Rate an frühzeitiger Entbindung und Kaiserschnittgeburten hingewiesen werden.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung|Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Wellge et al. 2011<sup>714</sup>

## Hintergrund

Auch wenn die Rate frühzeitiger Entbindungen und Kaiserschnittgeburten möglicherweise leicht erhöht ist, hat die PSC keinen negativen Einfluss auf das Neugeborene. Mehrere retrospektive Kohortenstudien aus den letzten Jahren untersuchten den Verlauf von Schwangerschaften bei PSC<sup>709, 714-716</sup>. Eine deutsche Studie mit 229 PSC-Patientinnen und 569 gesunden Kontrollen kam zu dem Ergebnis, dass die Fertilität bei Patientinnen mit PSC nicht reduziert war<sup>714</sup>. Es wurden zwei Frühgeburten berichtet und vier Frühaborte für den Zeitraum der ersten 12 Wochen. Eine schwedische Studie untersuchte 229 Schwangerschaften bei Patientinnen mit PSC und fand eine erhöhte Rate an Frühgeburlichkeit und Kaiserschnittgeburten<sup>716</sup>. Keine Auffälligkeiten fanden die Autoren in Bezug auf Fehlbildungen und Geburtskomplikationen. Auch wenn es sich um retrospektive Fallserien handelt, zeigte keine der Studien ein erhöhtes Risiko für maternale oder neonatale Komplikationen bei PSC.

Sowohl während der Schwangerschaft als auch nach Entbindung kann es zu einer biochemisch detektierbaren Zunahme der Aktivität der PSC kommen. Beispielsweise zeigte sich dies in einer deutschen Studie bei 20% der Patientinnen während der Schwangerschaft und bei 32% der Patientinnen post partum<sup>714</sup>. Neu auftretender Pruritus ist eines der häufigsten Symptome während der Schwangerschaft bei PSC und führte bei manchen Patientinnen zur Notwendigkeit einer früheren Geburtseinleitung<sup>717</sup>.

### Empfehlung 5.10

neu 2023

Patientinnen mit einer PSC sollten bei einer bakteriellen Cholangitis während der Schwangerschaft primär antibiotisch behandelt werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

## Hintergrund

Daten zum Auftreten einer bakteriellen Cholangitis bei schwangeren PSC-Patientinnen sind kaum vorhanden. In einer polnischen Fallserie wurden zwei Episoden von Cholangitis bei zwei Schwangerschaften berichtet<sup>715</sup>. Die antibiotische Therapie ist unabhängig von der Schwangerschaft Mittel der Wahl für die bakterielle Cholangitis und richtet sich nach der lokalen Resistenzlage. Während der Schwangerschaft sind insbesondere Penicilline und Cephalosporine geeignet, da hier ausreichend Daten zur Sicherheit vorliegen<sup>718</sup>. Auch Metronidazol ist bei kritischer Indikationsstellung während der gesamten Schwangerschaft möglich<sup>719</sup>. Die Patientinnen müssen aber zumindest über das in einigen Studien beobachtete Risiko von Spontanaborten<sup>720</sup> sowie eine potentielle teratogene Wirkung in Kombinationstherapie in tierexperimentellen Studien<sup>721</sup> aufgeklärt werden. Gyrasehemmer sind bei Schwangerschaft nur zurückhaltend einzusetzen und werden als Antibiotika der 2. Wahl angesehen, ihr Einsatz ist aber möglich, falls es das Keimspektrum erforderlich macht<sup>718</sup>. Tierexperimentelle Studien zeigten hier eine erhöhte Rate an intrauterinen Knochen- und Knorpelfehlbildungen, welche allerdings in Metaanalysen basierend auf humanen Studien nicht zu beobachten waren<sup>722</sup>.

### Empfehlung 5.11

neu 2023

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

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**

**Literatur:** Wellge et al. 2011<sup>714</sup>

### Hintergrund

Bei Patientinnen mit PSC tritt eine Schwangerschaft oft unter durchgeführter UDCA-Therapie ein. Die Durchführung bzw. Fortsetzung einer Therapie mit UDCA während der Schwangerschaft erscheint sicher, da sie nicht mit einem schlechteren Outcome assoziiert wurde<sup>709, 714, 715</sup>.

### Empfehlung 5.12

neu 2023

Eine MRT/MRCP kann bei entsprechender Indikationsstellung auch während der Schwangerschaft durchgeführt werden. Dabei sollte auf Gadolinium-haltige Kontrastmittel verzichtet werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen|Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Oto et al. 2009<sup>723</sup>

### Hintergrund

Sollte eine abdominelle Bildgebung indiziert sein, so ist bei PSC und Schwangerschaft primär ein abdominaler Ultraschall durchzuführen<sup>724</sup>. Auch eine MRT/MRCP ist in der Schwangerschaft möglich. In einer kleinen Fallserie wurde gezeigt, dass bei unklarer, sonographisch detektierter Gallengangserweiterung eine weiterführende MRCP diagnostisch hilfreich und für Patientinnen ungefährlich war<sup>723</sup>. Insbesondere bei Patientinnen mit progredientem Pruritus und steigenden Cholestaseparametern ist eine MRCP geeignet, um eine progrediente Gallengangsstenose als Ursache der Symptome zu detektieren. Zu beachten ist allerdings, dass auf Gadolinium-haltige Kontrastmittel verzichtet werden sollte, da Gadolinium plazentagängig ist und sich im Urogenitaltrakt des Fötus anreichern kann. Dies war zum Teil assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Totgeburten<sup>725</sup>.

### Empfehlung 5.13

neu 2023

Eine ERCP sollte während der Frühschwangerschaft (bis 13. SSW) nur bei vitaler Indikation erfolgen. Nach der 13. SSW kann bei entsprechender Indikation eine ERC unter Beachtung üblicher Schutzmaßnahmen für das Ungeborene erfolgen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung|Empfehlung offen, starker Konsens]**

**Literatur:** Committee ASoP et al. 2012<sup>726</sup>, Dumonceau et al. 2012<sup>727</sup>

### Hintergrund

Es sind nur wenige Einzelfallberichte publiziert zur ERCP bei PSC-Patientinnen in der Schwangerschaft. In einer polnischen Fallserie war bei einer Patientin bei Cholangitis eine ERCP erforderlich und konnte komplikationslos erfolgen<sup>715</sup>.

Unabhängig von der PSC scheint eine ERCP in der Schwangerschaft grundsätzlich ausreichend sicher zu sein. Die Indikation muss aber dennoch streng gestellt werden. In einer Metaanalyse von 27 Studien mit insgesamt 1307 Patientinnen lag die Komplikationsrate insgesamt bei 15%<sup>728</sup> und war somit leicht

erhöht. Zudem zeigte sich in einigen der eingeschlossenen Studien ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit und ein niedrigeres Geburtsgewicht. Andere Studien fanden keinen Unterschied in der Gesamtkomplikationsrate zwischen Schwangeren und Kontrollen mit ERCP, allerdings eine erhöhte Rate an post-ERCP Pankreatitis bei Schwangeren<sup>729, 730</sup>. Langzeitdaten zu möglichen Folgeschäden beim Kind nach ERCP während der Schwangerschaft sind limitiert auf retrospektive Fallserien. In einer kürzlich veröffentlichten Beobachtungsstudie waren keine Auffälligkeiten bezüglich Entwicklung, schulischer Leistung oder maligner Erkrankungen beschrieben<sup>731</sup>.

Sollte eine ERCP indiziert sein, so empfiehlt es sich bis zum Abschluss des 1. Trimesters zu warten<sup>726, 727</sup>. Eine ERC sollte dann immer in Zentren mit entsprechender Erfahrung und Expertise erfolgen. Hinsichtlich des Komplikationsrisikos muss auch differenziert werden, welche diagnostischen und/oder therapeutischen Maßnahmen bei der ERCP geplant sind. Eine ERCP zur Gallegewinnung, um eine gezielte antibiotische Therapie bei bakterieller Cholangitis zu ermöglichen, hat wahrscheinlich eine sehr geringe Komplikationsrate und kann bei entsprechender klinischer Konstellation erwogen werden.

#### 5.4 Leberzirrhose und Schwangerschaft bei autoimmunen Lebererkrankungen

##### Empfehlung 5.14

neu 2023

Der Eintritt einer Schwangerschaft bei Vorliegen einer Leberzirrhose stellt grundsätzlich ein erhöhtes maternales und fetales Risiko dar und sollte engmaschig und multidisziplinär (Gastroenterologe / Hepatologe, Gynäkologe und Pädiater) betreut und überwacht werden.

**[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]**

**Maternale Komplikationen (Varizenblutung):** sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ van der Slink et al. 2022<sup>732</sup>

**PICO-Frage:** Einfluss von Zirrhose und Sectio auf maternale und fetale Komplikationen

##### Empfehlung 5.15

neu 2023

Bei Schwangerschaftswunsch und bei Verdacht auf fortgeschrittener Fibrose/Zirrhose sollte ein Varizenscreening wenn möglich vor Eintritt der Schwangerschaft erfolgen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]**

**Literatur:** Gerbes et al. 2019<sup>733</sup>

##### Empfehlung 5.16

neu 2023

Sofern das Varizenscreening mehr als 1 Jahr vor Eintritt der Schwangerschaft zurückliegt, sollte das endoskopische Screening im frühen zweiten Trimester erfolgen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

##### Empfehlung 5.17

neu 2023

Propofol, Midazolam, Pethidin oder Fentanyl können für die Sedierung bzw. als Analgetika während der endoskopischen Untersuchung verwendet werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**

**Literatur:** Wehrmann et al. 2023<sup>734</sup>

## Hintergrund

Die Schwangerschaft im Zusammenhang mit einer begleitend bestehenden Leberzirrhose ist ein insgesamt seltenes Ereignis<sup>735, 735</sup>. Grundsätzlich ist die Genese der Zirrhose für das Management der Komplikationen nicht entscheidend. Das Risiko für fetale und maternale Komplikationen in der Schwangerschaft steigt mit dem Stadium der Leberzirrhose (insbesondere ab einem MELD-Score  $\geq 10$  Punkte) und dem Vorliegen einer signifikanten portalen Hypertension bzw. dekompensierten Leberzirrhose<sup>735</sup>. In einer größeren populationsbasierten Studie aus den USA trat bei 15% der Schwangeren mit einer Leberzirrhose eine hepatische Dekompensation auf, wobei 11% Aszites und 5% eine Varizenblutung entwickelten. Die dadurch bedingte maternale und fetale Mortalität stieg deutlich an auf jeweils 6% und 12%<sup>735</sup>.

Nach neueren Untersuchungen liegt die maternale und fetale Mortalität im Zusammenhang mit einer Leberzirrhose im Vergleich zur Normalbevölkerung bei jeweils 1,8% (versus 0%) und 5,2% (versus 2,1%), so dass die Leberzirrhose per se und auch das Vorliegen einer portalen Hypertension als erhöhtes Risiko, nicht aber als absolute Kontraindikationen für eine Schwangerschaft angesehen werden<sup>735, 736</sup>. In einer größeren Kohortenstudie aus Kanada konnte gezeigt werden, dass die Schwangerschaft bei Vorliegen einer kompensierten Leberzirrhose keine erhöhte Mortalität aufweist und auch kein erhöhtes Risiko für eine Dekompensation der Lebererkrankung oder die Notwendigkeit einer Lebertransplantation darstellt<sup>737</sup>.

Als maternale und fetale Komplikationen im Zusammenhang mit einer (dekompensierten) Leberzirrhose sind die häufigere Entbindung via Kaiserschnitt, vorzeitige Plazentalösung, uterovaginale Blutungen, Gestationsdiabetes, Frühgeburtlichkeit und intrauterine Wachstumsretardierung beschrieben<sup>735</sup>. Zudem zeigen sich bei Schwangeren mit einer Zirrhose im Vergleich zu Schwangeren ohne Zirrhose häufiger eine arterielle Hypertonie (11% vs. 9%) und eine Schwangerschaftscholestase (5% vs. 0,5%), wobei auch die Säuglingssterblichkeit (0,7% vs. 0,3%) anstieg<sup>738</sup>.

Die gefürchtetste Komplikation stellt die akute Ösophagus- bzw. Fundusvarizenblutung dar, die mit einer maternalen Mortalitätsrate von 18 - 20% einhergeht<sup>735, 739</sup>. Mit einer effektiven Varizenblutungsprophylaxe vor und während einer Schwangerschaft konnte im Verlauf der letzten Jahrzehnte das Blutungsrisiko von max. 33% auf max. 8,5% reduziert werden<sup>740</sup>. Das Risiko einer Varizenblutung ist im 2. Trimester und während der Entbindung am höchsten. Die Verwendung der zur ÖGD üblicherweise eingesetzten Anästhetika und Sedativa (Propofol, Midazolam, Pethidin oder Fentanyl) ist in der Schwangerschaft grundsätzlich sicher, wobei die FDA im Jahr 2017 eine Warnung vor einer möglichen fetalen Hirnschädigung im Zusammenhang mit einer Untersuchungsdauer  $> 3$  Stunden oder wiederholter Exposition gegenüber Anästhetika oder Sedativa während des 3. Trimesters veröffentlichte<sup>736, 741</sup>.

Eine primäre Blutungsprophylaxe ist, unter Berücksichtigung der jeweiligen Fachinformationen, mit nicht-selektiven Betablockern (vorzugsweise Propranolol, da für Carvedilol wenig Erfahrung in der Schwangerschaft besteht) oder Varizenligaturen möglich und wird analog zu den etablierten Behandlungsalgorithmen wie bei Nicht-Schwangeren durchgeführt. Auch das Management einer akuten Ösophagus- oder Magenvarizenblutung erfolgt nach den gleichen etablierten Behandlungsalgorithmen wie bei Nicht-Schwangeren. Da Terlipressin zu Uteruskontraktionen führen und den uterinen Blutfluss reduzieren kann, werden Octreotid oder Somatostatin in der Schwangerschaft bevorzugt, da diese diesbezüglich unbedenklich erscheinen.



## 6 Leitlinie – Lebertransplantation

### Erläuterungen

Im Rahmen der Konsensuskonferenz entschied sich die Leitliniengruppe durch eine einzelne Abstimmung (Konsensusstärke: starker Konsens) mehrere bereits existierende Empfehlungen, die für diese Leitlinie relevant sind, aus der *S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 – 029)* publiziert im Dezember 2023 inklusive der Empfehlungsstärke und des Empfehlungsgrades, zu übernehmen. Die Hintergrundtexte wurden überarbeitet und modifiziert. Diese übernommenen Empfehlungen sind im Folgenden durch den Hinweis „Übernahme aus der S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ gekennzeichnet. Hinzukommend wurden im Rahmen dieser Leitlinie neue Empfehlungen formuliert und durch die Leitliniengruppe dieser Leitlinie konsentiert, für zwei Empfehlungen eine systematische Literaturrecherche zugrunde gelegt und entsprechende Kommentartexte neu erstellt.

### Übernahme S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ 2023

Die Indikationsstellung zur Lebertransplantation bei adulten Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen soll entsprechend der Empfehlung der *S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 - 029, Empfehlung 1.2.1 und 1.3.6)* erfolgen, als da wären:

#### **S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“, Empfehlung 1.2.1**

Patienten mit einer Leberzirrhose, die generell für eine Lebertransplantation in Frage kommen, sollen spätestens in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden, wenn entweder der MELD-Score  $\geq 15$  ist oder unabhängig vom MELD-Score, Komplikationen der Zirrhose auftreten (siehe 1.2.2 (MELD  $< 15$ )).

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

#### **S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“, Empfehlung 1.3.6**

Patienten mit einer PSC sollten an einem Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit PSC mitbetreut werden. Spätestens bei Vorliegen von dominanten Strikturen\*, rezidivierenden Cholangitiden, zunehmender Sarkopenie oder Nachweis dysplastischer Veränderungen sollte eine Vorstellung an einem Transplantationszentrum erfolgen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

Rezidivierende Cholangitiden, zunehmende Sarkopenie und der Nachweis dysplastischer Veränderungen im Gallengangsepithel sollten eine aktive Listung zur Folge haben.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 - 029)<sup>742</sup>

\*Inhaltlich bezeichnet der nicht mehr aktuelle Terminus „dominante Stenose“ die hochgradige und klinisch relevante Stenose mit Auftreten von Cholangitiden oder Ikterus

Die Indikationsstellung zur Lebertransplantation bei Patienten mit einer Leberzirrhose auf dem Boden einer autoimmunen Lebererkrankung soll prinzipiell entsprechend der gleichen Kriterien wie bei Patienten mit Zirrhose anderer Genese erfolgen.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

PBC- und AIH-Patienten im Stadium der Leberzirrhose, die kein ausreichendes laborchemisches Ansprechen auf die Standardtherapie zeigen, sollten frühzeitig zumindest einmalig einem Transplantationszentrum vorgestellt werden. Eine umgehende Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum soll bei Patienten mit einer akut-schweren AIH durchgeführt werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung | starke Empfehlung, starker Konsens]**

Für Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) gelten bei der Indikationsstellung zur Lebertransplantation zusätzliche Kriterien ([Empfehlung 6.7](#))

**[Expertenkonsens, starker Konsens]**

**Literatur:** S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 - 029)<sup>742</sup>, Kohli et al. 2018<sup>743</sup>

## Hintergrund

Ähnlich zu anderen Lebererkrankungen können auch die autoimmunen Lebererkrankungen schlussendlich zum terminalen Leberversagen führen und eine Lebertransplantation notwendig machen. Die PSC nimmt hierbei insofern eine Sonderstellung ein, da bei dieser Erkrankung noch vor Eintreten einer dekompensierten Leberzirrhose aufgrund von Stenosen im Gallengangssystem das Letalitätsrisiko steigt, ohne dass sich dies im MELD-Score widerspiegelt. Dieser Umstand ist in der aktuellen Form der Vergabe der Organe durch Eurotransplant in dem Sinne berücksichtigt, dass für die PSC Sonder-MELD-Punkte (Standard exceptional MELD-Punkte, SE) beantragt werden können. Diese Sonder-MELD-Punkte steigen mit der Zeit und erlauben den Patienten, Wartezeitpunkte zu sammeln. Die SE-Kriterien sowie prognostische Scores für PSC, die erlauben, das Letalitätsrisiko abzuschätzen, sind in der S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 - 029) ausführlich behandelt. Hierbei gilt es zu beachten, dass die SE-Kriterien für die PSC ab dem 12. September 2023 geändert wurden und nicht mehr den Kriterien entsprechen, die der S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ zu Grunde lagen. Die Empfehlung, dass spätestens bei Vorliegen von dominanten Strikturen, rezidivierenden Cholangitiden, zunehmender Sarkopenie oder Nachweis dysplastischer Veränderungen eine aktive Listung erfolgen sollte, wurde aus der S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 - 029) wörtlich übernommen. Somit wurde der Terminus „dominante Striktur“ beibehalten, obgleich dieser nicht mehr zeitgemäß ist. Inhaltlich bezeichnet dies die hochgradige und klinisch relevante Stenose mit Auftreten von Cholangitiden oder Ikterus. Die Aspekte der rezidivierenden Cholangitiden und der Sarkopenie hatten sich auch in den SE-Kriterien für die PSC zur Zeit der Erstellung der S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ wiedergefunden, in den neuen Kriterien vom 12. September 2023 wird aber nur der Aspekt der endoskopisch nicht zugänglichen hochgradigen Gallengangsstrikturen mit dauerhafter Cholestase, ge-

messen an einem Gesamtbilirubinwert  $\geq 6\text{mg/dl}$  über 6 Monaten, gewürdigt. Medizinisch haben die Kriterien der rezidivierenden Cholangitiden und der Sarkopenie aber weiterhin ihre Relevanz in Bezug auf eine erhöhte Mortalität der PSC-Patienten und somit hat die Empfehlung zur aktiven Listung dieser Patienten, auch unabhängig von den SE-Kriterien, weiterhin ihre Berechtigung.

Diese für Erwachsene mit PSC generierten und validierten Prognose-Kriterien haben sich für Kinder und Jugendliche als ungeeignet erwiesen und können daher in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit PSC kann die Indikation zu einer Lebertransplantation dagegen anhand einer fortgeschrittenen hepatobiliären Erkrankung, z.B. abgeleitet auf der Grundlage des SCOPE-Index, erfolgen<sup>618</sup>.

Darüber hinaus gibt es eine Reihe weiterer Besonderheiten bezüglich der Transplantation von Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen. Hierzu zählt z.B. auch der Umstand, dass autoimmune Lebererkrankungen systemische Erkrankungen sind, sodass sich diese nach einer etwaigen Transplantation auch in der Transplantatleber wieder manifestieren können. Dieser Verlauf ist vor allem für Kinder, Jugendlichen und junge Erwachsene relevant, da diese Patientengruppe aufgrund ihres jungen Lebensalters bei einer etwaigen Transplantation eine vergleichsweise sehr lange Lebenszeit mit dem Transplantat erwartet.

Chronischer Pruritus ist ein häufiges Symptom hepatobiliärer Erkrankungen und insbesondere von Patienten mit PBC und PSC. Die Therapie ist typischerweise medikamentös, eine zufriedenstellende konservative Therapie gelingt aber nicht immer. Einige Patienten leiden stark unter dieser Symptomatik, sodass eine Lebertransplantation nach Ausschöpfung aller konservativen Maßnahmen erwogen werden kann.

## 6.1 Lebertransplantation bei autoimmunen Lebererkrankungen

### Übernahme S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ 2023

Bei adulten Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen sind nach Lebertransplantation spezielle Punkte zu beachten, wie auch in der [S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ \(AWMF-Registernummer: 021 - 029, Empfehlungen 9.2 und 6.7 und 9.6\)](#) aufgeführt, als da wären:

#### **S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“, Empfehlung 9.2**

Die Diagnosestellung bei Verdacht auf eine rekurrende autoimmune Lebererkrankung sollte jeweils mittels der gleichen diagnostischen Algorithmen und Kriterien wie bei Erstdiagnose der Erkrankung vor Lebertransplantation erfolgen.

#### **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

Für die Diagnosestellung sollten Risikofaktoren, die mit einer Rekurrenz der jeweiligen autoimmunen Lebererkrankung verbunden sind, mitberücksichtigt werden.

#### **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

Protokollbiopsien zur Erkennung einer frühen Rekurrenz einer autoimmunen Hepatitis können durchgeführt werden.

#### **[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**

**S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“, Empfehlung 6.7**

Bei Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen sollte die immunsuppressive Therapie entsprechend den empfohlenen Therapieregime der anderen Erkrankungen erfolgen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]**

**S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“, Empfehlung 9.6**

Bei Vorliegen einer fortgeschrittenen Transplantatdysfunktion oder einer erneuten Zirrhose, die durch ein Rezidiv einer autoimmunen Lebererkrankung verursacht wurde, soll die Indikation zur Retransplantation geprüft werden.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 – 029)<sup>742</sup>

**Empfehlung 6.2****Neu 2023**

Bei Kindern und Jugendlichen sollten zusätzlich Kriterien zur Diagnosestellung eines Rezidivs der autoimmunen Grunderkrankung beachtet werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Liberal et al. 2016<sup>744</sup>

**Hintergrund**

Grundsätzlich weisen autoimmune Lebererkrankungen eine gute 1- und 5-Jahres-Überlebensraten mit 90% und 70 - 85% nach Lebertransplantation auf. Während sich bei der PBC und PSC die Überlebensraten im 10 Jahresverlauf nicht wesentlich von denen anderer Erkrankungen unterscheiden, weist die AIH die ungünstigste Prognose der autoimmunen Lebererkrankungen auf, was wesentlich durch ein erhöhtes Risiko für Infektionen im Verlauf nach Lebertransplantation bedingt ist<sup>745</sup>.

Bei allen autoimmunen Lebererkrankungen kann es zu einer Rekurrenz der Grunderkrankung im Transplantat kommen. Die Angaben zur Häufigkeit einer Rekurrenz variieren stark in Abhängigkeit von Nachsorge-Zeiträumen, uneinheitlich verwendeter Kriterien zur Diagnosestellung und Durchführung von Protokollbiopsien im Vergleich zu klinisch indizierten Leberbiopsien. Über einen Zeitraum von 2 bis 10 Jahren nach Lebertransplantation liegen die Rekurrenzzraten der autoimmunen Hepatitis (rAIH) und die der primär biliären Cholangitis (rPBC) bei bis zu circa 30-40% und die der rezidivierenden PSC (rPSC) bei bis zu circa 60%<sup>746-752</sup>. Es gibt bisher keine ausreichende Datenlage zur Rekurrenzzrate der ASC.

In neueren Studien konnte gezeigt werden, dass für die rAIH und rPBC das Transplantat- und Patientenüberleben signifikant reduziert ist, so dass eine frühzeitige Diagnosestellung klinische Relevanz hat<sup>745, 748, 749</sup>. Auch wenn die rPSC zu einem Transplantatverlust führen kann<sup>752-755</sup>, wird der Einfluss der rPSC auf das Patientenüberleben in der Literatur dagegen eher kontrovers diskutiert<sup>750, 756, 757</sup>.

Kriterien für eine Rekurrenz sind der histologische Nachweis AIH-typischer histopathologischer Veränderungen, eine Erhöhung der Transaminasen und eine Hypergammaglobulinämie bzw. IgG-Erhöhung,

der Nachweis von Auto-Antikörpern, ein Ansprechen auf Steroide bei gleichzeitigem Ausschluss anderer Ursachen einer chronischen Transplantatdysfunktion, insbesondere einer viralen Infektion, akuten oder chronischen Abstoßung nach Transplantation<sup>758, 759</sup>. Auto-Antikörper können nach Lebertransplantation niedrigtitrig auch ohne Rekurrenz der Grunderkrankung persistieren, bei einem Titer  $\geq 1:160$  ist allerdings eine unspezifische Hintergrundaktivität unwahrscheinlich. Da histologische Veränderungen einer Erhöhung der Leberwerte vorausgehen können, favorisieren einige Transplantationszentren die Durchführung von Protokollbiopsien.

Der Nachweis von Autoantikörpern nach Lebertransplantation bei Kindern und Jugendlichen ist häufig und unspezifisch. Daher sind für den Nachweis eines Rezidivs der autoimmunen Grundkrankheit die typischen histologischen Merkmale, wie beispielsweise bei der AIH mit mononukleärem Infiltrat aus Lymphozyten und Plasmazellen mit Überschreiten der Grenzlamelle bei Fehlen von Merkmalen einer akuten Abstoßung wie Endothelialitis und Duktulitis notwendig<sup>744</sup>.

Auch die Diagnose einer rPBC nach Lebertransplantation erfordert immer die Durchführung einer Leberbiopsie, da antimitochondriale Antikörper in der Regel nach Transplantation persistieren und somit kein geeigneter diagnostischer Marker für das Auftreten einer rPBC darstellen.

Die Diagnose der rPSC- und des ASC-Rezidivs wird anhand einer Kombination aus biochemischen, bildgebenden und ggf. histologischen Befunden gestellt. Ursachen für eine sekundär sklerosierende Cholangitis müssen ausgeschlossen werden, wie z.B. Ischämie-/Reperfusionsschäden, Thrombose der A. hepatica oder chronische Abstoßungen<sup>760</sup>. Typisch für die rPSC sind multiple, Nicht-Anastomosenbedingte Gallengangsstrikturen oder ein charakteristischer histologischer Befund in der Leberbiopsie<sup>751</sup>. Der histologische Befund allein ist für die Diagnose der rPSC von untergeordneter Bedeutung, die Histologie hat hingegen für das ASC-Rezidiv einen höheren Stellenwert.

### Empfehlung 6.3

neu 2023

Die Möglichkeit einer Lebendspende von einem erstgradigen Verwandten kann auch für Empfänger mit einer autoimmunen Lebererkrankung berücksichtigt werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**

**Literatur:** Heinemann et al. 2022<sup>761</sup>, Gordon et al. 2016<sup>762</sup>, Aravinthan et al. 2016<sup>763</sup>

### Hintergrund

Die Indikationsstellung zur Leberlebendspende sowie der Ablauf der Evaluation des Spenders ist in der S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 - 029) ausführlich behandelt. Grundsätzlich ist eine Leberlebendspende zu erwägen, wenn eine Organallokation über eine postmortale Spende nicht in einer der Dringlichkeit zur Lebertransplantation angemessenen Zeit zu erwarten ist.

Genetische Zusammenhänge – insbesondere HLA und non-HLA Genotyp-Konstellationen – sind als mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von Rezidiven der autoimmunen Grunderkrankungen beschrieben worden, so dass ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer rezidivierenden Grunderkrankung bei ähnlichen HLA Konstellationen zwischen nahen Verwandten bestehen könnte<sup>764</sup>. In einer großen retrospektiven Analyse des Europäischen Lebertransplantationsregisters an circa 5000 PSC-Patienten (n=4779 mit Organspende nach Hirntod, n=228 Leberlebendspende) war das Langzeitüberleben ab

> 90 Tage post Lebertransplantation nach Leberlebendspende im Vergleich zu Organspende nach Hirntod sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen signifikant niedriger<sup>761</sup>. In der Multivariatanalyse war das Letalitätsrisiko aufgrund eines PSC-Rezidivs nach Leberlebendspende bei Erwachsenen mehr als 5-fach erhöht. Im Gegensatz hierzu bestand kein Unterschied im Überleben zwischen Leberlebendspende und Organspende nach Hirntod bei Patienten mit AIH- oder PBC-Leberzirrhose. Dies ist allerdings im Widerspruch zu einer früheren Auswertung, bei der das Überleben nach Transplantation bei Patienten mit AIH nach Leberlebendspende schlechter als nach Organspende nach Hirntod war<sup>745</sup>.

Andererseits unterschied sich in einer amerikanischen, prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie mit 241 Leberlebendspenden und 65 Organspenden nach Hirntod das PSC-Rezidivrisiko nicht signifikant<sup>762</sup>. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine große retrospektive monozentrische Untersuchung aus Toronto. Hier unterschied sich weder die Rezidivrate der Grunderkrankung noch Transplantat- und Patientenüberleben zwischen Leberlebendspende von erstgradig Verwandten und Leberlebendspende von nicht verwandten Spendern und Spendern nach Hirntod für AIH- (n=44), PBC- (n=69) und PSC- (n=138) Patienten<sup>763</sup>.

Auch das potenzielle Risiko bei verwandten Spendern von Empfängern mit autoimmunen Erkrankungen selbst an einer autoimmunen Lebererkrankung im Verlauf zu erkranken, ist nicht hinlänglich untersucht und muss unbedingt mit Spender und Empfänger diskutiert werden. Erstgradig Verwandte eines PSC-Patienten haben mit einer Prävalenz von 0,7% ein 100-fach erhöhtes Risiko, ebenfalls eine PSC zu entwickeln<sup>764</sup>.

## 6.2 Lebertransplantation bei primär biliärer Cholangitis (PBC)

### Übernahme S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ 2023

Bei Patienten mit PBC sind nach Lebertransplantation spezielle Punkte zu beachten, wie in der [S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ \(AWMF-Registernummer: 021 – 029, Empfehlung 9.4\)](#) aufgeführt:

#### **S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“, Empfehlung 9.4**

Eine Prophylaxe der PBC-Rekurrenz nach Lebertransplantation sollte mit Ursodeoxycholsäure erfolgen.

#### **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Corpechot et al. 2020<sup>749</sup>, Li et al. 2021<sup>765</sup>, Pedersen et al. 2021<sup>747</sup>, Chen et al. 2020<sup>746</sup>

Bei Vorliegen eines PBC-Rezidivs nach Lebertransplantation soll eine Therapie mit Ursodeoxycholsäure erfolgen, wenn bisher keine Prophylaxe durchgeführt wurde.

#### **[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Charatcharoenwitthaya et al. 2007<sup>766</sup>, Liermann et al. 2001<sup>767</sup>

## Hintergrund

Die Diagnose, Prophylaxe und Therapie einer rPBC sowie die Wahl der Immunsuppression bedarf immer einer Abstimmung mit dem behandelnden Transplantationszentrum. Eine aktuelle retrospektive multizentrische Kohortenstudie mit langer Nachbeobachtungszeit konnte zeigen, dass Patienten mit

rPBC ein signifikant schlechteres Transplantat- und Patientenüberleben aufweisen<sup>749, 768</sup>. Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs beinhalten unter anderem Alter < 50 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, Alter < 60 Jahren zum Zeitpunkt der Transplantation und das Auftreten erhöhter Leberwerte 3 und 6 Monate nach Transplantation<sup>768</sup>.

Mehrere Studien, welche alle retrospektive Datenanalysen darstellen, fanden einen präventiven Effekt von Cyclosporin gegenüber Tacrolimus in der Anwendung im ersten Jahr nach Transplantation auf das Auftreten einer rPBC<sup>749, 767, 769-771</sup>, wobei die vorliegenden Daten uneinheitlich sind<sup>772-774</sup>. Die Datenlage zum Einfluss von Azathioprin wie auch MMF auf das Risiko einer rPBC ist insgesamt unzureichend, um hieraus Empfehlungen ableiten zu können<sup>774, 775</sup>.

Randomisierte kontrollierte Studien zum prophylaktischen Einsatz von UDCA zur Verhinderung einer rPBC existieren nicht und sind aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und des späten Auftretens eines Rezidivs mit einer geschätzten jährlichen Prävalenz zwischen 0,4 und 6,7% auch nicht zu erwarten<sup>768</sup>. Die Evidenz anhand von retrospektivem multizentrischen Kohortenstudien und Metaanalysen wird durch das Fehlen von Protokollbiopsien in vielen Studien eingeschränkt. Die kürzlich veröffentlichte retrospektive multizentrische Studie der globalen PBC-Studiengruppe<sup>749</sup> mit Einschluss von 780 transplantierten PBC-Patienten mit einer medianen Verlaufsbeobachtung von 11 Jahren zeigte einen hoch signifikanten Vorteil einer prophylaktischen UDCA-Gabe mit Start im ersten Jahr nach Lebertransplantation. Zudem zeigt sich auch hier ein eindeutiger Vorteil von einer Cyclosporin-basierten Immunsuppression. Auch die bislang größte Metaanalyse mit insgesamt 3184 lebertransplantierten Patienten aus 6 Studien zeigte in der Multivariatanalyse, dass UDCA einen präventiven Effekt hatte, während Tacrolimus das Risiko einer rPBC erhöhte<sup>765</sup>. Auch die gepoolte Datenanalyse von Pedersen et al. ergab einen eindeutig positiven Effekt von einer prophylaktischen UDCA-Gabe<sup>747</sup>. Dagegen konnte die Metaanalyse von Chen et al. keinen präventiven Effekt von UDCA zeigen<sup>746</sup>. Zusammenfassend überwiegt in der Nutzen-Risikoabwägung der Nutzen einer prophylaktischen Therapie mit UDCA bereits im ersten Jahr nach Lebertransplantation oder alternativ spätestens bei Anstieg der Cholestasewerte.

Ob die Therapie der rPBC mit UDCA auch einen signifikanten Vorteil im Hinblick auf die histologische Progression, das Überleben oder die Verhinderung einer Retransplantation bedeutet, konnte in bisherigen Studien nicht eindeutig gezeigt werden<sup>766, 767</sup>. Aber auch hier wird in Analogie zu nicht transplantierten Patienten und aufgrund des geringen Nebenwirkungsprofils eine Therapie mit UDCA zur Therapie der rPBC empfohlen, sofern diese nicht bereits prophylaktisch erfolgt. Ausreichend Erfahrung mit Zweitlinientherapien der PBC, wie beispielsweise mit Bezafibrat, Elafibranor oder Sedalapar, existieren für die rPBC bisher nicht und bleiben Einzelfallentscheidungen.

### 6.3 Lebertransplantation bei AIH

#### Übernahme S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ 2023

Bei Patienten mit AIH sind nach Lebertransplantation spezielle Punkte zu beachten, wie in der [S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ \(AWMF-Registernummer: 021 - 029, Empfehlung 9.3\)](#) aufgeführt:

#### **S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“, Empfehlung 9.3**

Bei Vorliegen eines AIH-Rezidivs nach Transplantation sollte primär eine Intensivierung der Immunsuppression durch Erhöhung der bestehenden Steroiddosis bzw. Wiederansetzen von Steroiden erfolgen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

Mit dem Ziel der steroidfreien Remission sollte die Basisimmunsuppression intensiviert oder durch die Gabe von Mycophenolat mofetil oder Azathioprin modifiziert werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 - 029)<sup>742</sup>

**Empfehlung 6.4**

**neu 2023**

Auf dem Boden der vorliegenden Literatur kann keine Empfehlung für oder gegen eine dauerhafte, prophylaktische Therapie mit Steroiden und /oder Azathioprin gegeben werden.

**[Empfehlungsgrad 0, Konsens]**

**Steroide versus keine Steroide:** sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Krishnamoorth et al. 2016<sup>776</sup>, Satapathy et al. 2017<sup>777</sup>, Montano-Loza et al. 2022<sup>748</sup>

**MMF versus keine MMF:** sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Montano-Loza et al. 2022<sup>748</sup>, Satapathy et al. 2017, Krishnamoorth et al. 2016<sup>776</sup>

**AZA versus kein AZA:** sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Krishnamoorth et al. 2016<sup>776</sup>, Montano-Loza et al. 2022<sup>748</sup>

**PICO-Frage:** Vergleich Steroide, Mycophenolatmofetil, Azathioprin zur Rezidivprophylaxe der rAIH

**Hintergrund**

Risikofaktoren für eine rAIH wurden in mehreren monozentrischen, aber auch multizentrischen Studien untersucht. Hierzu gehören ein jüngeres Alter des Empfängers zum Zeitpunkt der Transplantation, hohes IgG vor Transplantation, unterschiedliches Geschlecht von Spender und Empfänger<sup>748</sup>, Mismatch der HLA-Haplotypen DR Lokus sowie das Vorhandensein einer schweren nekroinflammatorischen Aktivität im Explantat<sup>778, 779,780</sup>. Des Weiteren konnte kürzlich gezeigt werden, dass bei der AIH, ebenso wie bei der PBC, erhöhte Leberwerte im frühen Verlauf nach Lebertransplantation, im Speziellen eine erhöhte ALT und AST 12 Monate nach Transplantation und eine Bilirubin-Erhöhung 6 Monate nach Transplantation, mit einem erhöhten rAIH-Risiko assoziiert sind<sup>748</sup>.

Der Einfluss der immunsuppressiven Therapie nach Lebertransplantation, insbesondere der protektive Stellenwert einer fortgeführten Steroidtherapie für das Auftreten einer rAIH, wird zwar weiterhin kontrovers diskutiert, der Großteil der vorliegenden Studien konnte allerdings keinen Vorteil einer fortgesetzten Steroidgabe für das Auftreten einer rAIH oder auf das Transplantat- und Patientenüberleben zeigen<sup>748, 777, 781, 782</sup>. Vorrangig eine veröffentlichte Fallkohorte aus Birmingham mit 73 transplantierten AIH-Patienten<sup>776</sup> mit einer langfristigen niedrig dosierten Gabe von Prednisolon (5 - 10mg/d) beschreibt eine sehr niedrige Rate von rAIH mit nur 7% über eine mediane Verlaufsbeobachtung von 94 Monaten bzw. von 6% nach 5 Jahren und 11% nach 10 Jahren. Dies war deutlich niedriger als die Rezidivrate von

27% über 50 Monate in der historischen Kohorte unter steroidfreiem Immunsuppressionsprotokoll<sup>783</sup>. Allerdings hatten de facto 64% letzterer Patienten auch Steroide kontinuierlich oder erneut erhalten im Vergleich zu 87% in der aktuelleren Kohorte.

Auch die Frage, welcher Calcineurininhibitor (CNI) zu bevorzugen ist und ob Azathioprin oder MMF zur Reduktion des Risikos einer rAIH der Vorzug gegeben werden sollte, ist unklar. Während eine ältere Studie eine häufigere AIH-Rekurrenz mit Tacrolimus im Vergleich zu Ciclosporin zeigte<sup>784</sup>, haben aktuelleren Studien bezüglich der Wahl des CNI keinen Unterschied auf die Rekurrenzzrate ergeben<sup>748, 785-787</sup>. Weiterhin kann nach Literaturlage weder Azathioprin noch MMF eindeutig präferiert werden. Während in der großen multizentrischen retrospektiven Analyse von Montano-Lazo et al. die Gabe von MMF mit einem 3-fach erhöhten Risiko für eine rAIH assoziiert war, konnten andere Studien dies nicht zeigen<sup>776, 777, 788</sup>.

Therapeutisch erfolgt bei rAIH zunächst die Dosiserhöhung der Kortikosteroide bzw. der Wiederbeginn der Steroidtherapie und die Optimierung der CNI-Spiegel<sup>759, 778, 789</sup>. Eine Alternative wäre die Kombination aus Steroiden (z.B. 30 - 40mg oder entsprechendes Äquivalent, mit wöchentlicher Dosisreduktion bzw. in Abhängigkeit vom Transaminasenverlauf) und Azathioprin (1 - 2mg/kg KG) oder MMF in einer Dosis von 2g/d<sup>758, 759, 790</sup>. Bei weiterhin unzureichendem Ansprechen kann vor dem Hintergrund einer möglichen paradoxen medikamenteninduzierten Autoimmunreaktion Tacrolimus durch Ciclosporin oder vice versa ausgetauscht werden<sup>758</sup>. Eine Alternative wären mammalian target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren<sup>759</sup>. Hierzu fehlen allerdings belastbare Studiendaten. Bei Vorliegen einer rAIH ist es ratsam nach erfolgreicher Steroidtherapie auch in der Remission die immunsuppressive Therapie nur sehr vorsichtig zu reduzieren und keine CNI-Monotherapie mehr anzustreben.

#### 6.4 Lebertransplantation bei PSC

##### Übernahme S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ 2023

Bei Patienten mit PSC sind nach Lebertransplantation spezielle Punkte zu beachten, wie in der [S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ \(AWMF-Registernummer: 021 - 029; Empfehlung 9.5\)](#) aufgeführt:

##### **S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“, Empfehlung 9.5**

Bei Vorliegen eines PSC-Rezidivs nach Lebertransplantation kann eine Therapie mit Ursodeoxycholsäure durchgeführt werden.

##### **[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**

Das Management dominanter biliärer Strikturen\* einer rekurrenten PSC nach Lebertransplantation sollte interdisziplinär und individuell entschieden werden.

##### **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ (AWMF-Registernummer: 021 - 029)<sup>742</sup>

\*Inhaltlich bezeichnet der nicht mehr aktuelle Terminus „dominante Stenose“ die hochgradige und klinisch relevante Stenose mit Auftreten von Cholangitiden oder Ikterus.

#### Hintergrund

In verschiedenen Studien wurden Risikofaktoren für eine rPSC untersucht<sup>754, 756, 757, 791, 792</sup>. Die uneinheitlichen Ergebnisse sind am ehesten auf unterschiedliche Studiendesigns und Diagnosekriterien sowie kleine Kohortengrößen zurückzuführen. Ergebnisse der Deutschen PSC-Studiengruppe zeigten, dass eine rPSC mit einem höheren INR-Wert des Empfängers zum Zeitpunkt der Transplantation, einem höheren Spenderalter und dem Vorliegen einer PSC-assoziierten Colitis als unabhängige Risikofaktoren assoziiert war<sup>756</sup>. Weitere Risikofaktoren, die diskutiert wurden, sind ein höherer MELD-Score zum Zeitpunkt der Lebertransplantation, männliches Geschlecht des Empfängers, jüngeres oder älteres Empfängeralter, Geschlechtsunterschiede zwischen Spender und Empfänger, Einsatz von marginalen Organen sowie das Vorliegen vom HLA-DR1\*08 Haplotyp beim Empfänger oder Spender. Bei PSC-Lebertransplantierten mit aktiver Colitis konnte gezeigt werden, dass eine Kolektomie vor Transplantation oder während der Lebertransplantation das Risiko eines PSC-Rezidivs signifikant reduziert<sup>750, 755</sup>. Eine Kolektomie nach Lebertransplantation senkt das PSC Rezidivrisiko nicht<sup>750, 755</sup>. In einer britischen monozentrischen Transplantationsstudie konnte beobachtet werden, dass keiner der Lebertransplantierten ohne Colitis bzw. keiner der Patienten mit einer Kolektomie vor Lebertransplantation eine rPSC entwickelte<sup>754</sup>. Dennoch kann keine generelle Empfehlung für eine prophylaktische Kolektomie vor Transplantation gegeben werden<sup>755</sup>. Des Weiteren beeinflussen zahlreiche Faktoren nach Transplantation das Risiko einer rPSC. Dazu zählen rezidivierende CMV-Infektionen, steroidresistente oder wiederholte Abstoßungsreaktionen, sowie eine aktive Colitis. Die Einnahme von UDCA scheint keinen Einfluss auf das Risiko einer rPSC zu haben<sup>750, 755</sup>.

Die Therapie einer rPSC ist problematisch. Eine spezifische medikamentöse Therapie liegt nicht vor. Placebo-kontrollierte Studien zur Effektivität von UDCA bei rPSC liegen nicht vor. Unter Berücksichtigung der fehlenden Datenlage ist UDCA aber aus theoretischen Überlegungen heraus und bei minimaler Nebenwirkungsrate einsetzbar. Außerdem konnte in einer multizentrischen Studie gezeigt werden, dass generell UDCA nach Lebertransplantation das Risiko für biliäre Komplikationen, insbesondere das Auftreten von Sludge bzw. Choledocholithiasis reduziert, allerdings nicht das Auftreten von Stenosen beeinflusst<sup>747</sup>. Ob mittels endoskopischer Interventionen ein Fortschreiten der rPSC beeinflusst werden kann, ist unbekannt<sup>755</sup>.

### **Empfehlung 6.5**

**modifiziert 2023**

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

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**

**Literatur:** Pandanaboyana et al. 2015<sup>793</sup>

### **Hintergrund**

Nachdem die biliodigestive Anastomose (BDA, Choledocho-Jejunostomie mit Roux-Y-Schlinge) lange als Goldstandard bei der Gallengangsrekonstruktion im Rahmen einer Lebertransplantation bei PSC-Patienten galt, werden zunehmend End-zu-End Anastomosen eingesetzt<sup>793, 794</sup>. Geringere Inzidenzra-

ten von extrahepatischen Gallengangsstrikturen galten lange als Vorteil der BDA-Rekonstruktion. Zudem verringert die radikale Resektion des Empfänger-Gallengangs das Risiko der Entwicklung eines extrahepatischen CCA<sup>794, 795</sup>. Andererseits ermöglicht eine End-zu-End Rekonstruktion eine kürzere Operationszeit und eine geringere Rate an aufsteigenden Cholangitiden<sup>793, 796</sup>; auch erleichtert diese Art der Gallengangsrekonstruktion zukünftige endoskopische Interventionen bei Gallengangskomplikationen nach Transplantation. In zwei Metaanalysen wurden vergleichbare Ergebnisse für das Auftreten von intra- und extrahepatischen Gallengangsstrikturen und Gallecks mit ähnlichem Risiko einer rPSC sowie vergleichbares Transplantat- und Patientenüberleben nachgewiesen<sup>793, 797</sup>. Allerdings war die Datenlage heterogen und damit die Evidenz eingeschränkt. Die Häufigkeit von im Rahmen der Transplantation inzidentell gefundenen hochgradigen Gallengangdysplasien liegt bei ca. 8% aller PSC-Patienten<sup>795, 796</sup>.

Aufgrund der beschriebenen Vorteile der End-zu-End Rekonstruktion wird diese als einfachere und weniger radikale Alternative der BDA-Rekonstruktion vorgezogen, solange es anatomisch möglich ist und es keinen Anhalt für eine PSC-Manifestation oder für Epithel-Dysplasien des extrahepatischen Gallengangs gibt. In jedem Fall ist intraoperativ eine ausgiebige Inspektion und Palpation des Gallengangs inklusive Sondierung des Lumens notwendig, um eine relevante Stenosierung auszuschließen, sowie möglicherweise eine Schnellschnittuntersuchung der aboralen Empfänger-Gallengangresektionsfläche durchzuführen. Bei entzündlicher Verdickung der extrahepatischen Gallengänge wird von einer End-zu-End Anastomose eher abgesehen.

### Übernahme S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ 2023

Bei Patienten mit PSC und CED sind nach Lebertransplantation spezielle Punkte zu beachten, wie in der [S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“ \(AWMF-Registernummer: 021 – 029, Empfehlung 9.5\)](#) aufgeführt:

#### **S2k-Leitlinie „Lebertransplantation“, Empfehlung 9.5**

Bei Vorliegen einer aktiven CED und Rekurrenz einer PSC, die zu einer erneuten Transplantationsindikation geführt hat, sollte eine Kolektomie wenn möglich vor oder während einer erneuten Lebertransplantation durchgeführt werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Alabraba et al. 2009<sup>750</sup>, Fosby et al. 2012<sup>755</sup>, Chen et al. 2020<sup>746</sup>

### **Empfehlung 6.6**

**modifiziert 2023**

Die Nachsorge von PSC-Patienten mit PSC-assoziiierter Colitis sollte in enger Abstimmung zwischen dem Transplantationszentrum und dem betreuenden Gastroenterologen erfolgen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

PSC-Lebertransplantierte mit einer Colitis haben ein erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome und sollen einmal pro Jahr eine Koloskopie erhalten.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

Die Therapie der PSC-assoziiierter Colitis bei Lebertransplantierten sollte sich an den S3-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa und des M. Crohn orientieren. Die Gabe von Biologika ist nicht kontraindiziert, sollte aber im Gesamtkonzept der immunsuppressiven Therapie erfolgen.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Singh et al. 2013<sup>798</sup>, Jorgensen et al. 2012<sup>799</sup>, S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ (AWMF-Registernummer: 021-004)<sup>800</sup>, S3-Leitlinie „Colitis ulcerosa“ (AWMF-Registernummer: 021-009)<sup>546</sup>

### Hintergrund

Lebertransplantierte PSC-Patienten mit einer PSC-assoziierten Colitis haben ein signifikant höheres Risiko für die Entstehung eines CRC als Patienten, die wegen einer anderen Lebererkrankung eine Lebertransplantation erhalten hatten<sup>798, 801</sup>. In einer Metaanalyse betrug die Inzidenzrate für die Entstehung eines CRC bei PSC-Lebertransplantierten 5,8 pro 1000 Personenjahre<sup>798</sup>. Bei PSC-Lebertransplantierten mit Colitis mit einem intakten Kolon zum Zeitpunkt der Transplantation betrug die Inzidenzrate für ein CRC 13,5 pro 1000 Personenjahre<sup>798</sup>. Eine lange Laufzeit und der Schweregrad der Colitis stellen Risikofaktoren für die Entstehung eines CRC dar<sup>798</sup>. Bei PSC-Patienten sind die Kolonkarzinome gehäuft im rechten Kolon, sowohl vor als auch nach Lebertransplantation, lokalisiert<sup>799</sup>.

## 6.5 Besonderheiten der Lebertransplantation bei Kindern und Jugendlichen mit autoimmunen hepatobiliären Erkrankungen

### Empfehlung 6.7

neu 2023

Kinder und Jugendliche mit autoimmunen Lebererkrankungen (AILD) sollen in einem pädiatrischen Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden, wenn sie unter first-line Therapie nach 12 Monaten nicht in biochemische Remission gekommen sind. Des Weiteren sollen Kinder und Jugendliche, die eine akute Präsentation mit eingeschränkter Synthese (INR  $\geq$  2,0 oder ein INR  $\geq$  1,5 und hepatische Enzephalopathie) aufweisen, in einem pädiatrischen Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden. Aufgrund antizipierter Wartezeiten sollen diese frühzeitig eine Transplantationsevaluation erhalten.

**[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**

**Literatur:** Chai et al. 2010<sup>802</sup>, Kohli et al. 2018<sup>743</sup>

### Hintergrund

AILD im Kindes- oder Jugendalter (Patienten < 18 Jahre) verlaufen oft mit höherer Krankheitsaktivität und mit einer höheren Transplantationshäufigkeit im Vergleich zum Erwachsenenalter. Beispielsweise verläuft bei Kindern und Jugendlichen die AIH häufiger als akutes Leberversagen als im Erwachsenenalter und führt bei bis zur Hälfte der Fälle der Patienten zur Indikation einer Lebertransplantation<sup>259,803</sup>.

Grundsätzlich erfolgt bei Kindern und Jugendlichen mit AILD die Indikationsstellung zu einer Lebertransplantation nach den gleichen Kriterien wie für andere Patienten dieser Altersgruppe mit anderen Lebererkrankungen. Hierzu zählen die eingeschränkte Leberfunktion, zunehmende Gedeihstörung („failure to thrive“) oder Sarkopenie, Hepatopulmonales Syndrom, Hepatorenales Syndrom, Hepatische Osteodystrophie, portalhypertensive Komplikationen und/oder stark beeinträchtigte Lebensqualität<sup>743</sup>. Für die PSC ist die fortgeschrittene hepatobiliäre Erkrankung, z.B. abgeleitet auf der Grundlage des „Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics (SCOPE)“-Index, für eine Lebertransplantation indizierend<sup>618</sup>.

Für Kinder und Jugendliche mit AILD gibt es Besonderheiten bei der Wahl der immunsuppressiven Therapie nach Lebertransplantation. Bei Lebertransplantation aufgrund einer AIH wird eine intensivere Immunsuppression, zumindest in den ersten beiden Jahren nach Transplantation, gewählt und zusätzlich zur CNI-Therapie, niedrig dosiertes Prednisolon (5mg) in Kombination mit Azathioprin oder MMF angewendet<sup>8</sup>. Dieses Vorgehen wird bei Kindern und Jugendlichen auch für die ASC empfohlen<sup>8</sup>. Dennoch sind bei der AIH im Kindes- und Jugendalter nach Lebertransplantation späte (> 3 Monate nach Lebertransplantation) Abstoßungen häufiger als bei anderen Indikationen in dieser Altersgruppe<sup>803, 804</sup>. Gallenwegstrikturen und Cholangitiden sind in den ersten 6 Monaten nach Lebertransplantation bei PSC im Kindes- und Jugendalter häufiger<sup>805</sup>

Die Prognose für das 5-Jahres-Überleben nach Lebertransplantation bei AILD im Kindes- und Jugendalter ist gut und liegt > 70-80%<sup>472, 751, 802, 803, 805-808, 809</sup>.

#### Empfehlung 6.8

neu 2023

Bei Verdacht auf ein AIH- oder ASC-Rezidiv sollte zur Diagnosestellung frühzeitig eine Leberbiopsie durchgeführt werden, da labormedizinische Parameter bezüglich der Diagnose nach Lebertransplantation bei Kindern und Jugendlichen uneindeutig sind.

**[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

Um Rezidive zu vermeiden, kann die immunsuppressive Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit Lebertransplantation aufgrund einer AIH oder ASC intensiviert werden.

**[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**

**Literatur:** Tripathi et al. 2009<sup>790</sup>, Montano-Loza et al. 2022<sup>748</sup>

#### Hintergrund

Das Risiko einer Rekurrenz der Grunderkrankung nach Lebertransplantation beträgt im Kindes- und Jugendalter circa 10-30%<sup>751, 778, 786, 795, 802, 805, 808, 810, 811</sup>. Die Raten für rAIH und rPSC im Kindes- und Jugendalter sind damit vergleichbar mit den entsprechenden Raten bei adulten Patienten. Die Abgrenzung eines Rezidivs der Grunderkrankung von einer anderen Ursache einer Transplantatschädigung ist allerdings schwierig<sup>760</sup>. Besonders schwierig in der Abgrenzung ist die bisher nur unscharf definierte *de novo*-AIH, die sich histologisch einer plasmazellreichen Abstoßungsreaktion zuordnen lässt, sich durch den Nachweis von Autoantikörpern äußern kann und generell selten zu sein scheint<sup>810-813, 814, 815</sup>. Generell besteht die Empfehlung, bei Verdacht auf ein Rezidiv der Grunderkrankung oder eine *de novo*-

AIH frühzeitig eine Leberbiopsie durchzuführen, wobei eine histologische Differenzierung dieser Entitäten jedoch nicht immer möglich ist<sup>790</sup>.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013: The GRADE Working Group, 2013.
2. Galaski J, Weiler-Normann C, Schakat M, et al. Update of the simplified criteria for autoimmune hepatitis: Evaluation of the methodology for immunoserological testing. *J Hepatol* 2021;74:312-320.
3. Zhang WC, Zhao FR, Chen J, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of antinuclear antibodies, smooth muscle antibodies and antibodies to a soluble liver antigen/liver pancreas in autoimmune hepatitis. *PLoS One* 2014;9:e92267.
4. Villalta D, Girolami E, Alessio MG, et al. Autoantibody Profiling in a Cohort of Pediatric and Adult Patients With Autoimmune Hepatitis. *J Clin Lab Anal* 2016;30:41-6.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;63:971-1004.
6. 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;41:677-83.
7. 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;58:983-9.
8. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:345-360.
9. Sebode M, Weiler-Normann C, Liwinski T, et al. Autoantibodies in Autoimmune Liver Disease- Clinical and Diagnostic Relevance. *Front Immunol* 2018;9:609.
10. Stechemesser E, Klein R, Berg PA. Characterization and clinical relevance of liver-pancreas antibodies in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1993;18:1-9.
11. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum* 1997;40:1601-11.
12. Hilario MO, Len CA, Roja SC, et al. Frequency of antinuclear antibodies in healthy children and adolescents. *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43:637-42.
13. 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;26:567-72.
14. Czaja AJ, Nishioka M, Morshed SA, et al. Patterns of nuclear immunofluorescence and reactivities to recombinant nuclear antigens in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1994;107:200-7.
15. 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. *Dig Dis Sci* 1998;43:1322-31.
16. 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;25:859-66.
17. Muratori P, Muratori L, Agostinelli D, et al. Smooth muscle antibodies and type 1 autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2002;35:497-500.
18. Wiedmann KH, Melms A, Berg PA. Anti-actin antibodies of IgM and IgG class in chronic liver diseases detected by fluorometric immunoassay. *Liver* 1983;3:369-76.
19. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Fairfax A, et al. Classification of smooth muscle autoantibodies detected by immunofluorescence. *J Clin Pathol* 1976;29:403-10.
20. Toh BH. Smooth muscle autoantibodies and autoantigens. *Clin Exp Immunol* 1979;38:621-8.
21. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
22. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997;25:541-7.
23. Gueguen M, Yamamoto AM, Bernard O, et al. Anti-liver-kidney microsome antibody type 1 recognizes human cytochrome P450 db1. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;159:542-7.
24. Manns MP, Johnson EF, Griffin KJ, et al. Major antigen of liver kidney microsomal autoantibodies in idiopathic autoimmune hepatitis is cytochrome P450db1. *J Clin Invest* 1989;83:1066-72.

25. Zanger UM, Hauri HP, Loeper J, et al. Antibodies against human cytochrome P-450db1 in autoimmune hepatitis type II. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:8256-60.
26. 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;88:1370-8.
27. Yamamoto AM, Cresteil D, Boniface O, et al. Identification and analysis of cytochrome P450IID6 antigenic sites recognized by anti-liver-kidney microsomal type-1 antibodies (LKM1). *Eur J Immunol* 1993;23:1105-11.
28. Kerkar N, Ma Y, Davies ET, et al. Detection of liver kidney microsomal type 1 antibody using molecularly based immunoassays. *J Clin Pathol* 2002;55:906-9.
29. Bortolotti F, Vajro P, Balli F, et al. Non-organ specific autoantibodies in children with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996;25:614-20.
30. 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. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:35-42.
31. 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.
32. Duclos-Vallee JC, Hajoui O, Yamamoto AM, et al. Conformational epitopes on CYP2D6 are recognized by liver/kidney microsomal antibodies. *Gastroenterology* 1995;108:470-6.
33. Klein R, Zanger UM, Berg T, et al. Overlapping but distinct specificities of anti-liver-kidney microsomal antibodies in autoimmune hepatitis type II and hepatitis C revealed by recombinant native CYP2D6 and novel peptide epitopes. *Clin Exp Immunol* 1999;118:290-7.
34. 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;85:1967-73.
35. Clemente MG, Obermayer-Straub P, Meloni A, et al. Cytochrome P450 1A2 is a hepatic autoantigen in autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1353-61.
36. 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 U S A* 1987;84:551-5.
37. Crivelli O, Lavarini C, Chiaberge E, et al. Microsomal autoantibodies in chronic infection with the HBsAg associated delta (delta) agent. *Clin Exp Immunol* 1983;54:232-8.
38. Philipp T, Durazzo M, Trautwein C, et al. Recognition of uridine diphosphate glucuronosyl transferases by LKM-3 antibodies in chronic hepatitis D. *Lancet* 1994;344:578-81.
39. Strassburg CP, Obermayer-Straub P, Alex B, et al. Autoantibodies against glucuronosyltransferases differ between viral hepatitis and autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996;111:1576-86.
40. Csepregi A, Nemesanszky E, Luettig B, et al. LKM3 autoantibodies in hepatitis C cirrhosis: a further phenomenon of the HCV-induced autoimmunity. *Am J Gastroenterol* 2001;96:910-1.
41. Lapierre P, Hajoui O, Homberg JC, et al. Formiminotransferase cyclodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1999;116:643-9.
42. 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.
43. 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.
44. 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. *J Immunol Methods* 1995;187:259-64.
45. 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;16:892-8.
46. 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;36:749-54.
47. Berg PA, Stechemesser E, Strienz J. Hypergammaglobulinämische chronisch aktive Hepatitis mit Nachweis von Leber-Pankreas-spezifischen komplementbindenden Antikörpern. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1981;921-927.
48. 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;1:292-4.

49. Gelpi C, Sontheimer EJ, Rodriguez-Sanchez JL. Autoantibodies against a serine tRNA-protein complex implicated in cotranslational selenocysteine insertion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:9739-43.
50. 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;121:364-74.
51. 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;33:591-6.
52. Wies I, Brunner S, Henninger J, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000;355:1510-5.
53. Ballot E, Homberg JC, Johanet C. Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 auto-immune hepatitis. *J Hepatol* 2000;33:208-15.
54. Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: a point of view. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1206-11.
55. Kanzler S, Weidemann C, Gerken G, et al. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:635-40.
56. 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;51:259-64.
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;14:1147-52.
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;32:734-41.
59. Roozendaal C, Kallenberg CG. Anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *Hepatogastroenterology* 1999;46:3034-40.
60. Targan SR, Landers C, Vidrich A, et al. High-titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995;108:1159-66.
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;28:332-40.
62. Taubert R, Engel B, Diestelhorst J, et al. Quantification of polyreactive immunoglobulin G facilitates the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2022;75:13-27.
63. Vitozzi S, Djilali-Saiah I, Lapierre P, et al. Anti-soluble liver antigen/liver-pancreas (SLA/LP) antibodies in pediatric patients with autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2002;35:485-92.
64. Czaja AJ, Donaldson PT, Lohse AW. Antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas and HLA risk factors for type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:413-9.
65. Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020;72:671-722.
66. Lohse AW, Sebode M, Bhathal PS, et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology. *Liver Int* 2022;42:1058-1069.
67. Covelli C, Sacchi D, Sarcognato S, et al. Pathology of autoimmune hepatitis. *Pathologica* 2021;113:185-193.
68. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-76.
69. Khayat A, Vitola B. Prevalence and Clinical Significance of Autoantibodies in Children with Overweight and Obesity with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Pediatr* 2021;239:155-160.
70. Hoffman A, Rahman F, Prengel S, et al. Mini-laparoscopy in the endoscopy unit: Safety and outcomes in over one thousand patients. *World J Gastrointest Endosc* 2011;3:6-10.
71. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017-44.
72. Dechene A, Sowa JP, Schlattjan M, et al. Mini-laparoscopy guided liver biopsy increases diagnostic accuracy in acute liver failure. *Digestion* 2014;90:240-7.

73. 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. *Am J Gastroenterol* 2003;98:893-900.
74. de Boer YS, van Nieuwkerk CM, Witte BI, et al. Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatitis. *Histopathology* 2015;66:351-62.
75. Gurung A, Assis DN, McCarty TR, et al. Histologic features of autoimmune hepatitis: a critical appraisal. *Hum Pathol* 2018;82:51-60.
76. Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993;105:1824-32.
77. Balitzer D, Shafizadeh N, Peters MG, et al. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria. *Mod Pathol* 2017;30:773-783.
78. Ishak KG, Zimmerman HJ. Morphologic spectrum of drug-induced hepatic disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:759-86.
79. Tan CK, Ho D, Wang LM, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: A minireview. *World J Gastroenterol* 2022;28:2654-2666.
80. 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;54:931-9.
81. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18:998-1005.
82. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:1540-8.
83. Arcos-Machancoses JV, Molera Busoms C, Julio Tatis E, et al. Accuracy of the Simplified Criteria for Autoimmune Hepatitis in Children: Systematic Review and Decision Analysis. *J Clin Exp Hepatol* 2019;9:147-155.
84. Hu SL, Zhao FR, Hu Q, et al. Meta-analysis assessment of GP210 and SP100 for the diagnosis of primary biliary cirrhosis. *PLoS One* 2014;9:e101916.
85. Zhang Q, Liu Z, Wu S, et al. Meta-Analysis of Antinuclear Antibodies in the Diagnosis of Antimitochondrial Antibody-Negative Primary Biliary Cholangitis. *Gastroenterology Research and Practice* 2019;2019:8959103.
86. Berg PA, Klein R, Lindenborn-Fotinos J, et al. ATPase-associated antigen (M2): marker antigen for serological diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1982;2:1423-6.
87. 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;138:3525-31.
88. 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;45:659-65.
89. Dellavance A, Cancado EL, Abrantes-Lemos CP, et al. Humoral autoimmune response heterogeneity in the spectrum of primary biliary cirrhosis. *Hepatol Int* 2013;7:775-84.
90. Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1399-402.
91. Lindenborn-Fotinos J, Baum H, Berg PA. Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis: species and nonspecies specific determinants of M2 antigen. *Hepatology* 1985;5:763-9.
92. Fussey SP, Guest JR, James OF, et al. Identification and analysis of the major M2 autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:8654-8.
93. Cha S, Leung PS, Gershwin ME, et al. Combinatorial autoantibodies to dihydrolipoamide acetyltransferase, the major autoantigen of primary biliary cirrhosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:2527-31.
94. 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;10:403-7.
95. Walker JG, Doniach D, Roitt IM, et al. Serological Tests in Diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis. *Lancet* 1965;1:827-31.
96. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291-308.
97. Berg PA, Klein R. Immunology of primary biliary cirrhosis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1987;1:675-706.
98. 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;25:1090-5.

99. 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;172:961-7.
100. 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;178:2237-42.
101. Szostecki 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;145:4338-47.
102. Invernizzi P, Selmi C, Ranftler C, et al. Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2005;25:298-310.
103. Wiesierska-Gadek J, Penner E, Battezzati PM, et al. Correlation of initial autoantibody profile and clinical outcome in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:1135-44.
104. 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;45:118-27.
105. Yang F, Yang Y, Wang Q, et al. The risk predictive values of UK-PBC and GLOBE scoring system in Chinese patients with primary biliary cholangitis: the additional effect of anti-gp210. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:733-743.
106. Norman GL, Yang CY, Ostendorff HP, et al. Anti-kelch-like 12 and anti-hexokinase 1: novel autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2015;35:642-51.
107. Bauer A, Habiör A, Gawel D. Diagnostic and Clinical Value of Specific Autoantibodies against Kelch-like 12 Peptide and Nuclear Envelope Proteins in Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Biomedicines* 2022;10.
108. Scheuer P. Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med* 1967;60:1257-60.
109. Nakanuma Y, Ohta G. Quantitation of hepatic granulomas and epithelioid cells in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1983;3:423-7.
110. Saxena R, Hytirogrou P, Thung SN, et al. Destruction of canals of Hering in primary biliary cirrhosis. *Hum Pathol* 2002;33:983-8.
111. Nakanuma Y, Harada K. Florid duct lesion in primary biliary cirrhosis shows highly proliferative activities. *J Hepatol* 1993;19:216-21.
112. Daniels JA, Torbenson M, Anders RA, et al. Immunostaining of plasma cells in primary biliary cirrhosis. *Am J Clin Pathol* 2009;131:243-9.
113. Hercun J, Nouredin M, Nouredin N, et al. Longitudinal Assessment of Bile Duct Loss in Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2022;117:2075-2078.
114. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1978;379:103-12.
115. Warnes T, Roberts S, Smith A, et al. Liver biopsy in primary biliary cholangitis: is sinusoidal fibrosis the missing key? *J Clin Pathol* 2019;72:669-676.
116. 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;57:700-7.
117. Overi D, Carpino G, Cristoferi L, et al. Role of ductular reaction and ductular-canalicular junctions in identifying severe primary biliary cholangitis. *JHEP Rep* 2022;4:100556.
118. 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;59:1954-63.
119. Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3781-91.
120. Wunsch E, Norman GL, Milkiewicz M, et al. Anti-glycoprotein 2 (anti-GP2) IgA and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies to serine proteinase 3 (PR3-ANCA): antibodies to predict severe disease, poor survival and cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53:302-313.
121. Jendrek ST, Gotthardt D, Nitzsche T, et al. Anti-GP2 IgA autoantibodies are associated with poor survival and cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2017;66:137-144.
122. Chapman RW, Arborgh BA, Rhodes JM, et al. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut* 1980;21:870-7.
123. el-Shabrawi M, Wilkinson ML, Portmann B, et al. Primary sclerosing cholangitis in childhood. *Gastroenterology* 1987;92:1226-35.

124. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013;382:1587-99.
125. Ponsioen CY, Chapman RW, Chazouilleres O, et al. Surrogate endpoints for clinical trials in primary sclerosing cholangitis: Review and results from an International PSC Study Group consensus process. *Hepatology* 2016;63:1357-67.
126. de Vries EM, Verheij J, Hubscher SG, et al. Applicability and prognostic value of histologic scoring systems in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2015;63:1212-9.
127. Ludwig J. Small-duct primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991;11:11-7.
128. Bjornsson E, Olsson R, Bergquist A, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2008;134:975-80.
129. Bjornsson E, Chari ST, Smyrk TC, et al. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology* 2007;45:1547-54.
130. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012;64:3061-7.
131. Nakazawa T, Shimizu S, Naitoh I. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Semin Liver Dis* 2016;36:216-28.
132. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, et al. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol* 2017;67:1298-1323.
133. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-8.
134. Alswat K, Al-Harthy N, Mazrani W, et al. The spectrum of sclerosing cholangitis and the relevance of IgG4 elevations in routine practice. *Am J Gastroenterol* 2012;107:56-63.
135. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;19:536-42.
136. Naitoh I, Nakazawa T. Classification and Diagnostic Criteria for IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Gut Liver* 2022;16:28-36.
137. Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. *Gastroenterology* 2015;149:39-51.
138. Zen Y, Fujii T, Sato Y, et al. Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2007;20:884-94.
139. Watt FE, James OF, Jones DE. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study. *QJM* 2004;97:397-406.
140. Marasini B, Gagetta M, Rossi V, et al. Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: an appraisal of 170 Italian patients. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1046-9.
141. 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]. *Rev Gastroenterol Peru* 2014;34:305-10.
142. Wang L, Zhang FC, Chen H, et al. Connective tissue diseases in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. *World J Gastroenterol* 2013;19:5131-7.
143. Callichurn K, Cvetkovic L, Therrien A, et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Primary Biliary Cholangitis. *J Can Assoc Gastroenterol* 2021;4:44-47.
144. Agakidis C, Agakidou E, Sarafidis K, et al. Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked Syndrome Associated With a Novel Mutation of FOXP3 Gene. *Front Pediatr* 2019;7:20.
145. Bjorklund G, Pivin M, Hangan T, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: Clinical manifestations, pathogenetic features, and management approach. *Autoimmun Rev* 2022;21:103135.
146. Kleine-Eggebrecht N, Staufner C, Kathemann S, et al. Mutation in ITCH Gene Can Cause Syndromic Multisystem Autoimmune Disease With Acute Liver Failure. *Pediatrics* 2019;143.
147. Wolfe R, Heiman P, D'Annibale O, et al. ITCH deficiency clinical phenotype expansion and mitochondrial dysfunction. *Mol Genet Metab Rep* 2022;33:100932.
148. 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;168:225-7.
149. Bartsch O, Schneider E, Damatova N, et al. Fulminant hepatic failure requiring liver transplantation in 22q13.3 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2010;152A:2099-102.

150. Zeng Q, Zhao L, Wang C, et al. Relationship between autoimmune liver disease and autoimmune thyroid disease: a cross-sectional study. *Scand J Gastroenterol* 2020;55:216-221.
151. Muratori P, Granito A, Quarneti C, et al. Autoimmune hepatitis in Italy: the Bologna experience. *J Hepatol* 2009;50:1210-8.
152. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:208-13.
153. 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;43:1232-40.
154. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, et al. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;48:192-7.
155. Chen S, Li MQ, Duan WJ, et al. Concomitant extrahepatic autoimmune diseases do not compromise the long-term outcomes of primary biliary cholangitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2022;21:577-582.
156. Liu Y, Han K, Liu C, et al. Clinical Characteristics and Prognosis of Concomitant Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Diseases: A Retrospective Study. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2021;2021:5557814.
157. Efe C, Torgutalp M, Henriksson I, et al. Extrahepatic autoimmune diseases in primary biliary cholangitis: Prevalence and significance for clinical presentation and disease outcome. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:936-942.
158. Floreani A, Mangini C, Reig A, et al. Thyroid Dysfunction in Primary Biliary Cholangitis: A Comparative Study at Two European Centers. *Am J Gastroenterol* 2017;112:114-119.
159. Muratori P, Fabbri A, Lalanne C, et al. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:1175-9.
160. Karakaya F, Oztekin S, Ozturk Y, et al. Clinical significance of concomitant extrahepatic autoimmune disease in patients with autoimmune liver disease. *Hepatol Forum* 2021;2:3-6.
161. Perdigoto R, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1992;14:325-31.
162. Jiang Y, Xu BH, Rodgers B, et al. Characteristics and Inpatient Outcomes of Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome. *J Clin Transl Hepatol* 2021;9:392-398.
163. 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;55:70-6.
164. 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 J Gastroenterol* 2014;20:12662-7.
165. 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;54:374-85.
166. 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;47:949-57.
167. 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;50:528-37.
168. Yoshioka Y, Tani M, Hashimoto E, et al. Clinical profile of primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis: Importance of corticosteroid therapy. *Hepatol Res* 2014;44:947-55.
169. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 2017;12:43.
170. Qaseem A, Hicks LA, Etzeandía-Ikobaltzeta I, et al. Pharmacologic Treatment of Primary Osteoporosis or Low Bone Mass to Prevent Fractures in Adults: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2023.
171. (DVO) LdDdDWOGeV. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern. AWMF-Register-Nr.: 183/001 2017.
172. Pares A, Guanabens N. Primary biliary cholangitis and bone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018;34-35:63-70.

173. Schmidt T, Schmidt C, Schmidt FN, et al. Disease Duration and Stage Influence Bone Microstructure in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *J Bone Miner Res* 2018;33:1011-1019.
174. Angulo P, Grandison GA, Fong DG, et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2011;140:180-8.
175. Schmidt T, Schwinge D, Rolvien T, et al. Th17 cell frequency is associated with low bone mass in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2019;70:941-953.
176. Schmidt T, Schmidt C, Strahl A, et al. A System to Determine Risk of Osteoporosis in Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:226-233 e3.
177. Bozzini AB, Neder L, Silva CA, et al. Decreased health-related quality of life in children and adolescents with autoimmune hepatitis. *J Pediatr (Rio J)* 2019;95:87-93.
178. Amevor AA, Yodoshi T, Trout AT, et al. Sarcopenia is highly prevalent in children with autoimmune liver diseases and is linked to visceral fat and parent-perceived general health. *Liver Int* 2022;42:394-401.
179. Campbell MS, Lichtenstein GR, Rhim AD, et al. Severity of liver disease does not predict osteopenia or low bone mineral density in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2005;25:311-6.
180. Qaseem A, Hicks LA, Etxeandia-Ikobaltzeta I, et al. Pharmacologic Treatment of Primary Osteoporosis or Low Bone Mass to Prevent Fractures in Adults: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2023;176:224-238.
181. Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B, et al. Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2005;42:762-71.
182. 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;58:2070-8.
183. 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. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2268-74.
184. Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, et al. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166:818-839.
185. Pfeil A, Lehmann G, Lange U. [Update DVO guidelines 2017 on "Prophylaxis, diagnostics and treatment of osteoporosis in postmenopausal women and men" : What is new, what remains for rheumatologists?]. *Z Rheumatol* 2018;77:759-763.
186. Debray D, Pariente D, Urvoas E, et al. Sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr* 1994;124:49-56.
187. Mieli-Vergani G, Vergani D. Sclerosing cholangitis in the paediatric patient. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:681-90.
188. Ricciuto A, Hansen BE, Ngo B, et al. Primary Sclerosing Cholangitis in Children With Inflammatory Bowel Diseases Is Associated With Milder Clinical Activity But More Frequent Subclinical Inflammation and Growth Impairment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1509-1517 e7.
189. Gulati R, Radhakrishnan KR, Hupertz V, et al. Health-related quality of life in children with autoimmune liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:444-50.
190. Wu S, Yang Z, Zhou J, et al. Systematic review: diagnostic accuracy of non-invasive tests for staging liver fibrosis in autoimmune hepatitis. *Hepatol Int* 2019;13:91-101.
191. 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.
192. Cristoferi L, Calvaruso V, Overi D, et al. Accuracy of Transient Elastography in Assessing Fibrosis at Diagnosis in Naive Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Dual Cut-Off Approach. *Hepatology* 2021;74:1496-1508.
193. Ehlken 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.
194. Mahmud N, Doshi SD, Forde KA, et al. Transient elastography reliably estimates liver fibrosis in autoimmune hepatitis. *Clin Exp Hepatol* 2019;5:244-249.
195. Osman KT, Maselli DB, Idilman IS, et al. Liver Stiffness Measured by Either Magnetic Resonance or Transient Elastography Is Associated With Liver Fibrosis and Is an Independent

- Predictor of Outcomes Among Patients With Primary Biliary Cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2021;55:449-457.
196. Zachou K, Lygoura V, Arvaniti P, et al. FibroMeter scores for the assessment of liver fibrosis in patients with autoimmune liver diseases. *Ann Hepatol* 2021;22:100285.
  197. European Association for Study of L, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del H. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-64.
  198. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, Clinical Practice Guideline P, Chair, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol* 2021;75:659-689.
  199. Wu HM, Sheng L, Wang Q, et al. Performance of transient elastography in assessing liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis-primary biliary cholangitis overlap syndrome. *World J Gastroenterol* 2018;24:737-743.
  200. Ehlken H, Lohse AW, Schramm C. Transient elastography in primary sclerosing cholangitis- the value as a prognostic factor and limitations. *Gastroenterology* 2014;147:542-3.
  201. Shen Y, Chen H, Wu SD, et al. Accuracy of transient elastography in assessing fibrosis at diagnosis in individuals with autoimmune liver disease. *J Hepatol* 2023;78:e33-e34.
  202. Corpechot C, Carrat F, Gaouar F, et al. Liver stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography improves outcome prediction in primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2022;77:1545-1553.
  203. Corpechot C, El Naggar A, Pujol-Robert A, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006;43:1118-24.
  204. Krawczyk M, Ligocka J, Ligocki M, et al. Does transient elastography correlate with liver fibrosis in patients with PSC? Laennec score-based analysis of explanted livers. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:1407-1412.
  205. 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;146:970-9; quiz e15-6.
  206. Cazzagon N, Lemoine S, El Mouhadi S, et al. The Complementary Value of Magnetic Resonance Imaging and Vibration-Controlled Transient Elastography for Risk Stratification in Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1878-1885.
  207. Hartl J, Ehlken H, Sebode M, et al. Usefulness of biochemical remission and transient elastography in monitoring disease course in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2018;68:754-763.
  208. 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.
  209. Banc-Husu AM, Bass LM. Transient Elastography in Pediatric Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021;73:141-144.
  210. Cetiner M, Schiepek F, Finkelberg I, et al. Validation of attenuation imaging coefficient, shear wave elastography, and dispersion as emerging tools for non-invasive evaluation of liver tissue in children. *Front Pediatr* 2023;11:1020690.
  211. 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;60:612-7.
  212. Lv T, Li M, Zeng N, et al. Systematic review and meta-analysis on the incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in Asian, European, and American population. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:1676-1684.
  213. Sebode M, Kloppenburg A, Aigner A, et al. Population-based study of autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis in Germany: rising prevalences based on ICD codes, yet deficits in medical treatment. *Z Gastroenterol* 2020;58:431-438.
  214. Oettinger R, Brunnberg A, Gerner P, et al. Clinical features and biochemical data of Caucasian children at diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2005;24:79-84.
  215. Granito A, Muratori L, Pappas G, et al. Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in elderly Italian patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1273-7.
  216. Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011;53:517-26.
  217. van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:1245-54.

218. 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.
219. Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, et al. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: a population-based study. *Hepatology* 2013;57:2399-406.
220. Engel B, Laschtowitz A, Janik MK, et al. Genetic aspects of adult and pediatric autoimmune hepatitis: A concise review. *Eur J Med Genet* 2021;64:104214.
221. Gronbaek L, Vilstrup H, Pedersen L, et al. Family occurrence of autoimmune hepatitis: A Danish nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* 2018;69:873-877.
222. 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.
223. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973;1:735-7.
224. 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;63:820-33.
225. 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;16:876-83.
226. Pape S, Snijders R, Gevers TJG, et al. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2022;76:841-849.
227. Laschtowitz A, Zachou K, Lygoura V, et al. Histological activity despite normal ALT and IgG serum levels in patients with autoimmune hepatitis and cirrhosis. *JHEP Rep* 2021;3:100321.
228. Dufour JF, Zimmermann M, Reichen J. Severe autoimmune hepatitis in patients with previous spontaneous recovery of a flare. *J Hepatol* 2002;37:748-52.
229. Pape S, Gevers TJG, Vrolijk JM, et al. Rapid Response to Treatment of Autoimmune Hepatitis Associated With Remission at 6 and 12 Months. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1609-1617 e4.
230. Lohse AW, Sebode M, Jorgensen MH, et al. Second-line and third-line therapy for autoimmune hepatitis: A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2020;73:1496-1506.
231. Kirstein MM, Metzler F, Geiger E, et al. Prediction of short- and long-term outcome in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2015;62:1524-35.
232. Biewenga M, Verhelst X, Baven-Pronk M, et al. Aminotransferases During Treatment Predict Long-Term Survival in Patients With Autoimmune Hepatitis Type 1: A Landmark Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:1776-1783 e4.
233. Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W, et al. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:209-20.
234. Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, et al. Effects of serum aspartate aminotransferase levels in patients with autoimmune hepatitis influence disease course and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1389-95; quiz 1287.
235. 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;48:140-7.
236. Narkewicz MR, Horslen S, Belle SH, et al. Prevalence and Significance of Autoantibodies in Children With Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:210-217.
237. Junge N, Tiedau M, Verboom M, et al. Human leucocyte antigens and pediatric autoimmune liver disease: diagnosis and prognosis. *Eur J Pediatr* 2016;175:527-37.
238. van Gerven NM, de Boer YS, Zwijs A, et al. HLA-DRB1\*03:01 and HLA-DRB1\*04:01 modify the presentation and outcome in autoimmune hepatitis type-1. *Genes Immun* 2015;16:247-52.
239. Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, et al. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol* 2010;53:191-8.
240. Lu FB, Hu ED, Xu LM, et al. Comparative efficacy and tolerability of treatments for adult autoimmune hepatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Exp Ther Med* 2018;15:4838-4850.
241. Gordon V, Adhikary R, Appleby V, et al. Treatment and Outcome of Autoimmune Hepatitis (AIH): Audit of 28 UK centres. *Liver Int* 2022.

242. Pape S, Gevers TJG, Belias M, et al. Predniso(lo)ne Dosage and Chance of Remission in Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2068-2075 e2.
243. Zhang C, Wu SS, Dong XQ, et al. The efficacy and safety of different doses of glucocorticoid for autoimmune hepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e18313.
244. 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;139:1198-206.
245. 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;163:1347-53 e1.
246. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971;40:159-85.
247. Diaz-Gonzalez A, Hernandez-Guerra M, Perez-Medrano I, et al. Budesonide as first-line treatment in patients with autoimmune hepatitis seems inferior to standard predniso(lo)ne administration. *Hepatology* 2023.
248. 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* 2018;16:260-267 e1.
249. 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 J Gastroenterol* 2003;9:2681-5.
250. 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. *Autoimmun Rev* 2012;11:330-4.
251. Hempfling W, Grunhage F, Dilger K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2003;38:196-202.
252. Snijders R, Stoelinga AEC, Gevers TJG, et al. Assessing the efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients with autoimmune hepatitis (CAMARO trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2022;23:1012.
253. De Martin E, Coilly A, Chazouilleres O, et al. Early liver transplantation for corticosteroid non-responders with acute severe autoimmune hepatitis: The SURFASA score. *J Hepatol* 2021;74:1325-1334.
254. Czaja AJ, Beaver SJ, Wood JR, et al. Frequency and significance of serum alpha-fetoprotein elevation in severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1987;93:687-92.
255. Tellez L, Sanchez Rodriguez E, Rodriguez de Santiago E, et al. Early predictors of corticosteroid response in acute severe autoimmune hepatitis: a nationwide multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;56:131-143.
256. Durazzo M, Lupi G, Scandella M, et al. Autoimmune hepatitis treatment in the elderly: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2019;25:2809-2818.
257. Vajro P, Fischler B, Burra P, et al. The Health Care Transition of Youth With Liver Disease Into the Adult Health System: Position Paper From ESPGHAN and EASL. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:976-990.
258. Vittorio J, Kosmach-Park B, King LY, et al. Health Care Transition for Adolescents and Young Adults With Pediatric-Onset Liver Disease and Transplantation: A Position Paper by the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023;76:84-101.
259. Di Giorgio A, Bravi M, Bonanomi E, et al. Fulminant hepatic failure of autoimmune aetiology in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:159-64.
260. 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;61:876-82.
261. Rahim MN, Miquel R, Heneghan MA. Approach to the patient with acute severe autoimmune hepatitis. *JHEP Rep* 2020;2:100149.
262. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, et al. Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011;53:926-34.
263. Biewenga M, Inderson A, Tushuizen ME, et al. Early Predictors of Short-Term Prognosis in Acute and Acute Severe Autoimmune Hepatitis. *Liver Transpl* 2020;26:1573-1581.

264. Noguchi F, Chu PS, Yoshida A, et al. Early Dynamics of MELD Scores Predict Corticosteroid Responsiveness to Severe Acute-Onset Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:2641-2643 e3.
265. Lin S, Hall A, Kumar R, et al. Validation of the SURFASA score to define steroid responsiveness in patients with acute autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2022;76:485-487.
266. Heldman MR, Sohn MW, Gordon EJ, et al. National survey of adult transplant hepatologists on the pediatric-to-adult care transition after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2015;21.
267. Fredericks EM, Dore-Stites D, Well A, et al. Assessment of transition readiness skills and adherence in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2010;14:944-53.
268. 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;45:584-91.
269. Dhaliwal HK, Anderson R, Thornhill EL, et al. Clinical significance of azathioprine metabolites for the maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2012;56:1401-8.
270. 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;60:618-24.
271. Sockalingam S, Blank D, Abdelhamid N, et al. Identifying opportunities to improve management of autoimmune hepatitis: evaluation of drug adherence and psychosocial factors. *J Hepatol* 2012;57:1299-304.
272. Wong LL, Fisher HF, Stocken DD, et al. The Impact of Autoimmune Hepatitis and Its Treatment on Health Utility. *Hepatology* 2018;68:1487-1497.
273. Michel M, Spinelli F, Grambihler A, et al. Health-related quality of life in patients with autoimmune hepatitis. *Qual Life Res* 2021;30:2853-2861.
274. Janik MK, Wunsch E, Raszeja-Wyszomirska J, et al. Autoimmune hepatitis exerts a profound, negative effect on health-related quality of life: A prospective, single-centre study. *Liver Int* 2019;39:215-221.
275. Takahashi A, Moriya K, Ohira H, et al. Health-related quality of life in patients with autoimmune hepatitis: A questionnaire survey. *PLoS One* 2018;13:e0204772.
276. Jalal MI, Brahmhatt M, Green K, et al. Autoimmune hepatitis and metabolic syndrome-associated disease development: a U.S. cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;56:1183-1193.
277. Snijders RJ, Milkiewicz P, Schramm C, et al. Health-related quality of life in autoimmune hepatitis. *World J Hepatol* 2021;13:1642-1652.
278. Wunsch E, Krause L, Gevers TJ, et al. Confidence in treatment is contributing to quality of life in autoimmune liver diseases. The results of ERN RARE-LIVER online survey. *Liver Int* 2023;43:381-392.
279. Harter M, Prien P, Group NVLG. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Treatment of Unipolar Depression- National Disease Management Guideline. *Dtsch Arztebl Int* 2023.
280. Dolle K, Schulte-Korne G. The treatment of depressive disorders in children and adolescents. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:854-60.
281. Stepanova M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study. *Gut* 2010;59:1410-5.
282. Chalasani S, Mathur K, Shammam N, et al. Hepatic steatosis is highly prevalent but is not correlated with stiffness in autoimmune hepatitis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e22805.
283. De Luca-Johnson J, Wangenstein KJ, Hanson J, et al. Natural History of Patients Presenting with Autoimmune Hepatitis and Coincident Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci* 2016;61:2710-20.
284. Candels LS, Rahim MN, Shah S, et al. Towards personalised medicine in autoimmune hepatitis: Measurement of thiopurine metabolites results in higher biochemical response rates. *J Hepatol* 2021;75:324-332.
285. Bak-Drabik K, Adamczyk P, Duda-Wronska J, et al. Usefulness of Measuring Thiopurine Metabolites in Children with Inflammatory Bowel Disease and Autoimmunological Hepatitis, Treated with Azathioprine. *Gastroenterol Res Pract* 2021;2021:9970019.
286. Zizzo AN, Valentino PL, Shah PS, et al. Second-line Agents in Pediatric Patients With Autoimmune Hepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:6-15.

287. Efe C, Taii HA, Ytting H, et al. Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil as Second-Line Therapies for Pediatric Patients with Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci* 2018;63:1348-1354.
288. Abdollahi M, Ekrami NK, Ghojzadeh M, et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as second-line treatment in autoimmune hepatitis: Is the evidence of sufficient quality to develop recommendations? *World J Gastroenterol* 2020;26:5896-5910.
289. Nastasio S, Sciveres M, Matarazzo L, et al. Long-term follow-up of children and young adults with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *Dig Liver Dis* 2019;51:712-718.
290. Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A, et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. *Gastroenterology* 2011;140:1980-9.
291. 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. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1510-6.
292. Hindorf U, Jahed K, Bergquist A, et al. Characterisation and utility of thiopurine methyltransferase and thiopurine metabolite measurements in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2010;52:106-11.
293. Bolia R, Goel A, Srivastava A. Systematic Review and Meta-Analysis of Thiopurine Metabolite Levels and Biochemical Remission in Autoimmune Hepatitis. *Ther Drug Monit* 2021;43:609-616.
294. Sheiko MA, Sundaram SS, Capocelli KE, et al. Outcomes in Pediatric Autoimmune Hepatitis and Significance of Azathioprine Metabolites. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:80-85.
295. Nguyen TM, Daubard M, Le Gall C, et al. Monitoring of azathioprine metabolites in pediatric patients with autoimmune hepatitis. *Ther Drug Monit* 2010;32:433-7.
296. de Boer YS, van Gerven NM, de Boer NK, et al. Allopurinol safely and effectively optimises thiopurine metabolites in patients with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:640-6.
297. Santiago P, Schwartz I, Tamariz L, et al. Systematic review with meta-analysis: mycophenolate mofetil as a second-line therapy for autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:830-839.
298. De Lemos-Bonotto M, Valle-Tovo C, Costabeber AM, et al. A systematic review and meta-analysis of second-line immunosuppressants for autoimmune hepatitis treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:212-216.
299. Nicoll AJ, Roberts SK, Lim R, et al. Beneficial response to mycophenolate mofetil by patients with autoimmune hepatitis who have failed standard therapy, is predicted by older age and lower immunoglobulin G and INR levels. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:1314-1322.
300. Hanouneh M, Ritchie MM, Ascha M, et al. A review of the utility of tacrolimus in the management of adults with autoimmune hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 2019;54:76-80.
301. Efe C, Ozaslan E, Purnak T. Second-line immunosuppressants for autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:490-491.
302. Marlaka JR, Papadogiannakis N, Fischler B, et al. Tacrolimus without or with the addition of conventional immunosuppressive treatment in juvenile autoimmune hepatitis. *Acta Paediatr* 2012;101:993-9.
303. van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol* 2013;58:141-7.
304. Ben Merabet Y, Barbe C, Heurgue-Berlot A, et al. Sustained Remission After Treatment Withdrawal in Autoimmune Hepatitis: A Multicenter Retrospective Study. *Dig Dis Sci* 2021;66:2107-2117.
305. Cavus B, Akyuz F, Iliaz R, et al. Is there any predictor for relapse after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis patients in the real life? *Int J Immunopathol Pharmacol* 2022;36:3946320221077860.
306. Guirguis J, Alonso Y, Lopez R, et al. Well-controlled autoimmune hepatitis treatment withdrawal may be safely accomplished without liver-biopsy guidance. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2018;6:284-290.
307. Hartl J, Ehlik H, Weiler-Normann C, et al. Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;62:642-6.
308. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune paediatric liver disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:3360-7.

309. Jimenez-Rivera C, Ling SC, Ahmed N, et al. Incidence and Characteristics of Autoimmune Hepatitis. *Pediatrics* 2015;136:e1237-48.
310. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1005-12.
311. Teufel A, Weinmann A, Centner C, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:578-82.
312. 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;48:863-70.
313. 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;55:522-9.
314. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Predictive factors for hepatocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1944-51.
315. Voesch S, Bitzer M, Blodt S, et al. S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome – Version 2.0 – Juni 2021, AWMF-Registernummer: 032-053OL. *Z Gastroenterol* 2022;60:e131-e185.
316. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *J Hepatol* 2015;63:1285-7.
317. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 2012;56:1181-1188.
318. Lu M, Li J, Haller IV, et al. Factors Associated With Prevalence and Treatment of Primary Biliary Cholangitis in United States Health Systems. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1333-1341 e6.
319. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-172.
320. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019;69:394-419.
321. Mattalia A, Quaranta S, Leung PS, et al. Characterization of antimitochondrial antibodies in health adults. *Hepatology* 1998;27:656-61.
322. Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2017;65:152-163.
323. Zandanell S, Strasser M, Feldman A, et al. Low rate of new-onset primary biliary cholangitis in a cohort of anti-mitochondrial antibody-positive subjects over six years of follow-up. *J Intern Med* 2020;287:395-404.
324. 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;60:167-74.
325. 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;44:1107-17.
326. Corpechot C, Wendum D. Primary biliary cirrhosis: is there still a place for histological evaluation? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:556-8.
327. Nakanuma Y. Primary biliary cirrhosis: is there still a place for histological evaluation? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014;38:e1-2.
328. Barreiros AP, Chiorean L, Braden B, et al. Ultrasound in rare diffuse liver disease. *Z Gastroenterol* 2014;52:1247-56.
329. Braden B, Faust D, Ignee A, et al. Clinical relevance of perihepatic lymphadenopathy in acute and chronic liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:931-6.
330. Soresi M, Bonfissuto G, Magliarisi C, et al. Ultrasound detection of abdominal lymph nodes in chronic liver diseases. A retrospective analysis. *Clin Radiol* 2003;58:372-7.
331. 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;46:785-92.
332. 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.

333. Galbraith RM, Smith M, Mackenzie RM, et al. High prevalence of seroimmunologic abnormalities in relatives of patients with active chronic hepatitis or primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1974;290:63-9.
334. 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.
335. Zografos TA, Gatselis N, Zachou K, et al. Primary biliary cirrhosis-specific autoantibodies in first degree relatives of Greek primary biliary cirrhosis patients. *World J Gastroenterol* 2012;18:4721-8.
336. Hegade VS, Mells GF, Fisher H, et al. Pruritus Is Common and Undertreated in Patients With Primary Biliary Cholangitis in the United Kingdom. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1379-1387 e3.
337. Long RG, Scheuer PJ, Sherlock S. Presentation and course of asymptomatic primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1977;72:1204-7.
338. Roll J, Boyer JL, Barry D, et al. The prognostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1983;308:1-7.
339. Nyberg A, Loof L. Primary biliary cirrhosis: clinical features and outcome, with special reference to asymptomatic disease. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:57-64.
340. Mahl TC, Shockcor W, Boyer JL. Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. *J Hepatol* 1994;20:707-13.
341. Prince M, Chetwynd A, Newman W, et al. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology* 2002;123:1044-51.
342. Mitchison HC, Lucey MR, Kelly PJ, et al. Symptom development and prognosis in primary biliary cirrhosis: a study in two centers. *Gastroenterology* 1990;99:778-84.
343. Springer J, Cauch-Dudek K, O'Rourke K, et al. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a study of its natural history and prognosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:47-53.
344. Huet PM, Deslauriers J, Tran A, et al. Impact of fatigue on the quality of life of patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:760-7.
345. Poupon RE, Chretien Y, Chazouilleres O, et al. Quality of life in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2004;40:489-94.
346. Cauch-Dudek K, Abbey S, Stewart DE, et al. Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1998;43:705-10.
347. Goldblatt J, Taylor PJ, Lipman T, et al. The true impact of fatigue in primary biliary cirrhosis: a population study. *Gastroenterology* 2002;122:1235-41.
348. Beuers U, Kremer AE, Bolier R, et al. Pruritus in cholestasis: facts and fiction. *Hepatology* 2014;60:399-407.
349. Kaps L, Grambihler A, Yemane B, et al. Symptom Burden and Treatment Response in Patients with Primary Biliary Cholangitis (PBC). *Dig Dis Sci* 2020;65:3006-3013.
350. Talwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA, et al. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1:297-302.
351. Mang FW, Michieletti P, O'Rourke K, et al. Primary biliary cirrhosis, sicca complex, and dysphagia. *Dysphagia* 1997;12:167-70.
352. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, et al. The Diagnosis and Treatment of Sjogren's Syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114:354-361.
353. Allocca M, Crosignani A, Gritti A, et al. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2006;55:1795-800.
354. Longo M, Crosignani A, Battezzati PM, et al. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002;51:265-9.
355. Christensen E, Crowe J, Doniach D, et al. Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis based on an analysis of 236 patients. *Gastroenterology* 1980;78:236-46.
356. Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, et al. Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:48-63.
357. Sorokin A, Brown JL, Thompson PD. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2007;194:293-9.
358. 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;45:2116-22.

359. 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* 2015;45:1055-61.
360. Wang C, Zhao P, Liu W. Risk of incident coronary artery disease in patients with primary biliary cirrhosis. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:2921-4.
361. Cash WJ, O'Neill S, O'Donnell ME, et al. Randomized controlled trial assessing the effect of simvastatin in primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2013;33:1166-74.
362. Culp KS, Fleming CR, Duffy J, et al. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1982;57:365-70.
363. Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC, et al. Sjogren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1990;11:730-4.
364. Kruszka P, O'Brian RJ. Diagnosis and management of Sjogren syndrome. *Am Fam Physician* 2009;79:465-70.
365. Shen M, Zhang F, Zhang X. Primary biliary cirrhosis complicated with interstitial lung disease: a prospective study in 178 patients. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:676-9.
366. Liu B, Zhang FC, Zhang ZL, et al. Interstitial lung disease and Sjogren's syndrome in primary biliary cirrhosis: a causal or casual association? *Clin Rheumatol* 2008;27:1299-306.
367. Deng X, Li J, Hou S, et al. Prevalence and impact of Sjogren's syndrome in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol* 2022;27:100746.
368. Ni P, Men R, Shen M, et al. Concomitant Sjogren's Syndrome Was Not Associated with a Poorer Response or Outcomes in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019;2019:7396870.
369. Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M, et al. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut* 2006;55:388-94.
370. Myers RP, Swain MG, Lee SS, et al. B-cell depletion with rituximab in patients with primary biliary cirrhosis refractory to ursodeoxycholic acid. *Am J Gastroenterol* 2013;108:933-41.
371. 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;55:512-21.
372. Berg PA, Klein R. [Autoimmune hepatitis and overlap syndrome: diagnosis]. *Praxis (Bern 1994)* 2002;91:1339-46.
373. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology* 2005;42:1194-202.
374. Corpechot C, Chretien Y, Chazouilleres O, et al. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:162-9.
375. Uddenfeldt P, Danielsson A, Forssell A, et al. Features of Sjogren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *J Intern Med* 1991;230:443-8.
376. Inoue K, Hirohara J, Nakano T, et al. Prediction of prognosis of primary biliary cirrhosis in Japan. *Liver* 1995;15:70-7.
377. Zheng B, Vincent C, Fritzler MJ, et al. Prevalence of Systemic Sclerosis in Primary Biliary Cholangitis Using the New ACR/EULAR Classification Criteria. *J Rheumatol* 2017;44:33-39.
378. Dickey W, McMillan SA, Callender ME. High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:328-9.
379. Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut* 1998;42:120-2.
380. Volta U, Rodrigo L, Granito A, et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2609-13.
381. Bardella MT, Quatrini M, Zuin M, et al. Screening patients with celiac disease for primary biliary cirrhosis and vice versa. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1524-6.
382. 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;58:273-83.
383. 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;39:52-8.
384. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:Cd000551.
385. 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. *N Engl J Med* 1991;324:1548-54.

386. Poupon RE, Poupon R, Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:1342-7.
387. 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.
388. Lammert C, Juran BD, Schlicht E, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts survival in a North American cohort of primary biliary cirrhosis patients. *J Gastroenterol* 2014;49:1414-20.
389. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, et al. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:884-90.
390. Calmus Y, Poupon R. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of chronic cholestatic diseases. *Biochimie* 1991;73:1335-8.
391. Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, et al. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1996;110:1515-8.
392. Battezzati PM, Podda M, Bianchi FB, et al. Ursodeoxycholic acid for symptomatic primary biliary cirrhosis. Preliminary analysis of a double-blind multicenter trial. Italian Multicenter Group for the Study of UDCA in PBC. *J Hepatol* 1993;17:332-8.
393. Leuschner U, Fischer H, Kurtz W, et al. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a controlled double-blind trial. *Gastroenterology* 1989;97:1268-74.
394. Turner IB, Myszor M, Mitchison HC, et al. A two year controlled trial examining the effectiveness of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1994;9:162-8.
395. Angulo P, Lindor KD, Therneau TM, et al. Utilization of the Mayo risk score in patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid. *Liver* 1999;19:115-21.
396. Angulo P, Batts KP, Therneau TM, et al. Long-term ursodeoxycholic acid delays histological progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:644-7.
397. Batts KP, Jorgensen RA, Dickson ER, et al. Effects of ursodeoxycholic acid on hepatic inflammation and histological stage in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2314-7.
398. Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, et al. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2019;71:357-365.
399. Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011;55:1361-7.
400. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2006;130:715-20.
401. Harms MH, de Veer RC, Lammers WJ, et al. Number needed to treat with ursodeoxycholic acid therapy to prevent liver transplantation or death in primary biliary cholangitis. *Gut* 2020;69:1502-1509.
402. 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;147:1338-49.e5; quiz e15.
403. Murillo Perez CF, Hirschfield GM, Corpechot C, et al. Fibrosis stage is an independent predictor of outcome in primary biliary cholangitis despite biochemical treatment response. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:1127-1136.
404. Carbone M, Mells GF, 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 e7; quiz e13-4.
405. Cheung AC, Lammers WJ, Murillo Perez CF, et al. Effects of Age and Sex of Response to Ursodeoxycholic Acid and Transplant-free Survival in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2076-2084 e2.
406. Zhang LN, Shi TY, Shi XH, et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: results of a 14-year cohort study. *Hepatology* 2013;58:264-72.
407. Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, et al. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2186-94.
408. Murillo Perez CF, Harms MH, Lindor KD, et al. Goals of Treatment for Improved Survival in Primary Biliary Cholangitis: Treatment Target Should Be Bilirubin Within the Normal Range and Normalization of Alkaline Phosphatase. *Am J Gastroenterol* 2020.

409. Gatselis NK, Goet JC, Zachou K, et al. Factors Associated With Progression and Outcomes of Early Stage Primary Biliary Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:684-692 e6.
410. Hirschfield GM, Chazouilleres O, Cortez-Pinto H, et al. A consensus integrated care pathway for patients with primary biliary cholangitis: a guideline-based approach to clinical care of patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;15:929-939.
411. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:631-43.
412. Trauner M, Nevens F, Shiffman ML, et al. Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:445-453.
413. 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;148:751-61 e8.
414. Harms MH, Hirschfield GM, Floreani A, et al. Obeticholic acid is associated with improvements in AST-to-platelet ratio index and GLOBE score in patients with primary biliary cholangitis. *JHEP Rep* 2021;3:100191.
415. Bowlus CL, Pockros PJ, Kremer AE, et al. Long-Term Obeticholic Acid Therapy Improves Histological Endpoints in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019.
416. Murillo Perez CF, Fisher H, Hiu S, et al. Greater Transplant-Free Survival in Patients Receiving Obeticholic Acid for Primary Biliary Cholangitis in a Clinical Trial Setting Compared to Real-World External Controls. *Gastroenterology* 2022;163:1630-1642 e3.
417. Eaton JE, Vuppalanchi R, Reddy R, et al. Liver Injury in Patients With Cholestatic Liver Disease Treated With Obeticholic Acid. *Hepatology* 2020;71:1511-1514.
418. Grigorian AY, Mardini HE, Corpechot C, et al. Fenofibrate is effective adjunctive therapy in the treatment of primary biliary cirrhosis: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:296-306.
419. Honda A, Ikegami T, Nakamuta M, et al. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2013;57:1931-41.
420. Honda A, Tanaka A, Kaneko T, et al. Bezafibrate Improves GLOBE and UK-PBC Scores and Long-Term Outcomes in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Hepatology* 2019;70:2035-2046.
421. Tanaka A, Hirohara J, Nakanuma Y, et al. Biochemical responses to bezafibrate improve long-term outcome in asymptomatic patients with primary biliary cirrhosis refractory to UDCA. *J Gastroenterol* 2015;50:675-82.
422. Corpechot C, Chazouilleres O, Rousseau A, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2018;378:2171-2181.
423. Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, et al. Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2021;75:565-571.
424. Hosonuma K, Sato K, Yamazaki Y, et al. A prospective randomized controlled study of long-term combination therapy using ursodeoxycholic acid and bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis and dyslipidemia. *Am J Gastroenterol* 2015;110:423-31.
425. Reig A, Alvarez-Navascues C, Vergara M, et al. Obeticholic Acid and Fibrates in Primary Biliary Cholangitis: Comparative Effects in a Multicentric Observational Study. *Am J Gastroenterol* 2021;116:2250-2257.
426. Reig A, Sese P, Pares A. Effects of Bezafibrate on Outcome and Pruritus in Primary Biliary Cholangitis With Suboptimal Ursodeoxycholic Acid Response. *Am J Gastroenterol* 2018;113:49-55.
427. Soret PA, Lam L, Carrat F, et al. Combination of fibrates with obeticholic acid is able to normalise biochemical liver tests in patients with difficult-to-treat primary biliary cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53:1138-1146.
428. Smets L, Verbeek J, Korf H, et al. Improved Markers of Cholestatic Liver Injury in Patients With Primary Biliary Cholangitis Treated With Obeticholic Acid and Bezafibrate. *Hepatology* 2021;73:2598-2600.
429. Duncan JS, Kennedy HJ, Triger DR. Treatment of pruritus due to chronic obstructive liver disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289:22.
430. Xu C, Yue R, Lv X, et al. Efficacy and safety of pharmacological interventions for pruritus in primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:835991.

431. Shen N, Pan J, Miao H, et al. Fibrates for the treatment of pruritus in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2021;10:7697-7705.
432. de Vries E, Bolier R, Goet J, et al. Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2021;160:734-743 e6.
433. Ghent CN, Carruthers SG. Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin. Results of a double-blind, crossover, randomized trial. *Gastroenterology*. 1988;94:488-93.
434. Bachs L, Pares A, Elena M, et al. Comparison of rifampicin with phenobarbitone for treatment of pruritus in biliary cirrhosis. *Lancet* 1989;1:574-6.
435. Podesta A, Lopez P, Terg R, et al. Treatment of pruritus of primary biliary cirrhosis with rifampin. *Dig Dis Sci*. 1991;36:216-20.
436. 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;102:1528-36. Epub 2007 Mar 31.
437. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, et al. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007;45:666-74.
438. Stander S, Zeidler C, Augustin M, et al. S2k Leitlinie: Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2022;20:1386-1402.
439. Di Padova C, Tritapepe R, Rovagnati P, et al. Double-blind placebo-controlled clinical trial of microporous cholestyramine in the treatment of intra- and extra-hepatic cholestasis: relationship between itching and serum bile acids. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1984;6:773-6.
440. Rust C, Sauter GH, Oswald M, et al. Effect of cholestyramine on bile acid pattern and synthesis during administration of ursodeoxycholic acid in man. *Eur J Clin Invest* 2000;30:135-9.
441. Bachs L, Pares A, Elena M, et al. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;102:2077-80.
442. Webb GJ, Rahman SR, Levy C, et al. Low risk of hepatotoxicity from rifampicin when used for cholestatic pruritus: a cross-disease cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:1213-1219.
443. Dull MM, Kremer AE. Evaluation and Management of Pruritus in Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis* 2022;26:727-745.
444. Mayo MJ, Pockros PJ, Jones D, et al. A Randomized, Controlled, Phase 2 Study of Maralixibat in the Treatment of Itching Associated With Primary Biliary Cholangitis. *Hepatol Commun* 2019;3:365-381.
445. Hegade VS, Kendrick SF, Dobbins RL, et al. Effect of ileal bile acid transporter inhibitor GSK2330672 on pruritus in primary biliary cholangitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover, phase 2a study. *Lancet* 2017;389:1114-1123.
446. Levy C, Kendrick S, Bowlus CL, et al. GLIMMER: A Randomized Phase 2b Dose-Ranging Trial of Limerixibat in Primary Biliary Cholangitis Patients With Pruritus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022.
447. Murillo Perez CF, Goet JC, Lammers WJ, et al. Milder disease stage in patients with primary biliary cholangitis over a 44-year period: A changing natural history. *Hepatology* 2018;67:1920-1930.
448. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology* 2015;149:1804-1812 e4.
449. Gerussi A, Bernasconi DP, O'Donnell SE, et al. Measurement of Gamma Glutamyl Transferase to Determine Risk of Liver Transplantation or Death in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:1688-1697 e14.
450. Takano K, Saeki C, Oikawa T, et al. IgM response is a prognostic biomarker of primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid and bezafibrate. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:663-672.
451. Yang WH, Yu JH, Nakajima A, et al. Do antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis patients identify increased risk for liver failure? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1116-22.
452. Chen Q, Zhong R, Dong K, et al. The prognostic value of antibodies to gp210 among patients with primary biliary cholangitis in Northeast China. *Dig Liver Dis* 2022;54:1094-1100.
453. Haldar D, Janmohamed A, Plant T, et al. Antibodies to gp210 and understanding risk in patients with primary biliary cholangitis. *Liver Int* 2021;41:535-544.

454. Degott C, Zafrani ES, Callard P, et al. Histopathological study of primary biliary cirrhosis and the effect of ursodeoxycholic acid treatment on histology progression. *Hepatology* 1999;29:1007-12.
455. Corpechot C, Carrat F, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis: incidence and predictive factors of cirrhosis development in ursodiol-treated patients. *Gastroenterology* 2002;122:652-8.
456. Trivedi PJ, Bruns T, Cheung A, et al. Optimising risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid response. *J Hepatol* 2014;60:1249-58.
457. Harms MH, Lammers WJ, Thorburn D, et al. Major Hepatic Complications in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients With Primary Biliary Cholangitis: Risk Factors and Time Trends in Incidence and Outcome. *Am J Gastroenterol* 2018;113:254-264.
458. Navasa M, Pares A, Bruguera M, et al. Portal hypertension in primary biliary cirrhosis. Relationship with histological features. *J Hepatol* 1987;5:292-8.
459. Ali AH, Sinakos E, Silveira MG, et al. Varices in early histological stage primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*;45:e66-71.
460. Natarajan Y, Tansel A, Patel P, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2021;66:2439-2451.
461. Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. *Gut* 2016;65:321-9.
462. 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.
463. 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;54:374-85.
464. Bonder A, Retana A, Winston DM, et al. Prevalence of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:609-12.
465. Kanzler S, Bozkurt S, Herkel J, et al. [Presence of SLA/LP autoantibodies in patients with primary biliary cirrhosis as a marker for secondary autoimmune hepatitis (overlap syndrome)]. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:450-6.
466. Muratori P, Granito A, Pappas G, et al. The serological profile of the autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1420-5.
467. Scheuer PJ. Ludwig Symposium on biliary disorders--part II. Pathologic features and evolution of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1998;73:179-83.
468. Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, et al. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:85-90.
469. Silveira MG, Talwalkar JA, Angulo P, et al. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1244-50.
470. Neuhauser M, Bjornsson E, Treeprasertsuk S, et al. Autoimmune hepatitis-PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:345-53.
471. Yang F, Wang Q, Wang Z, et al. The Natural History and Prognosis of Primary Biliary Cirrhosis with Clinical Features of Autoimmune Hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;50:114-23.
472. Deneau M, Jensen MK, Holmen J, et al. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history. *Hepatology* 2013;58:1392-400.
473. Deneau MR, El-Matary W, Valentino PL, et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. *Hepatology* 2017;66:518-527.
474. Miloh T, Arnon R, Shneider B, et al. A retrospective single-center review of primary sclerosing cholangitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:239-45.
475. Broome U, Olsson R, Loof L, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38:610-5.
476. Fausa O, Schrupf E, Elgjo K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991;11:31-9.
477. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989;10:430-6.
478. de Vries AB, Janse M, Blokzijl H, et al. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2015;21:1956-71.

479. Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB, et al. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:604-10.
480. 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.
481. 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;54:91-6.
482. Aadland E, Schrumpf E, Fausa O, et al. Primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:655-64.
483. Schrumpf E, Elgjo K, Fausa O, et al. Sclerosing cholangitis in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1980;15:689-97.
484. Sinakos E, Samuel S, Enders F, et al. Inflammatory bowel disease in primary sclerosing cholangitis: a robust yet changing relationship. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1004-9.
485. 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;6:1422-9.
486. 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.
487. Jørgensen KK, Grzyb K, Lundin KE, et al. Inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis: clinical characterization in liver transplanted and nontransplanted patients. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:536-45.
488. Sørensen J, Nielsen OH, Andersson M, et al. Inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis: A Danish population-based cohort study 1977-2011. *Liver Int* 2018;38:532-541.
489. Wang MH, Mousa OY, Friton JJ, et al. Unique Phenotypic Characteristics and Clinical Course in Patients With Ulcerative Colitis and Primary Sclerosing Cholangitis: A Multicenter US Experience. *Inflamm Bowel Dis* 2020;26:774-779.
490. 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.
491. Schramm C, Eaton J, Ringe KI, et al. Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC-A position statement from the International PSC Study Group. *Hepatology* 2017;66:1675-1688.
492. Dusunceli E, Erden A, Erden I, et al. Primary sclerosing cholangitis: MR cholangiopancreatography and T2-weighted MR imaging findings. *Diagn Interv Radiol* 2005;11:213-8.
493. Venkatesh SK, Welle CL, Miller FH, et al. Reporting standards for primary sclerosing cholangitis using MRI and MR cholangiopancreatography: guidelines from MR Working Group of the International Primary Sclerosing Cholangitis Study Group. *Eur Radiol* 2022;32:923-937.
494. Arrive L, Ruiz A, El Mouhadi S, et al. MRI of cholangitis: traps and tips. *Diagn Interv Imaging* 2013;94:757-70.
495. Schulze J, Lenzen H, Hinrichs JB, et al. An Imaging Biomarker for Assessing Hepatic Function in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:192-199 e3.
496. Ringe KI, Grigoriadis A, Halibasic E, et al. Recommendations on the Use of Magnetic Resonance Imaging for Collaborative Multicenter Studies in Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology* 2019;69:1358-1359.
497. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544-53.
498. Milkiewicz P, Krawczyk M, Wunsch E, et al. Primary Sclerosing Cholangitis With Features of Autoimmune Hepatitis: Exploring the Global Variation in Management. *Hepatol Commun* 2020;4:399-408.
499. Chazouilleres O, Beuers U, Bergquist A, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* 2022;77:761-806.
500. Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatol* 2000;33:537-42.

501. Hunter M, Loughrey MB, Gray M, et al. Evaluating distinctive features for early diagnosis of primary sclerosing cholangitis overlap syndrome in adults with autoimmune hepatitis. *Ulster Med J* 2011;80:15-8.
502. Portmann B, Zen Y. Inflammatory disease of the bile ducts-cholangiopathies: liver biopsy challenge and clinicopathological correlation. *Histopathology* 2012;60:236-48.
503. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2013;58:2045-55.
504. Ponsioen CY, Assis DN, Boberg KM, et al. Defining Primary Sclerosing Cholangitis: Results From an International Primary Sclerosing Cholangitis Study Group Consensus Process. *Gastroenterology* 2021;161:1764-1775.e5.
505. de Vries E, Mazzetti M, Takkenberg B, et al. Carriers of ABCB4 gene variants show a mild clinical course, but impaired quality of life and limited risk for cholangiocarcinoma. *Liver Int* 2020;40:3042-3050.
506. 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 Int* 2014;34:1488-95.
507. Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2002;35:1494-500.
508. Weismüller 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.e8.
509. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660-78.
510. Trivedi PJ, Hirschfield GM. Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:517-33.
511. Olsson R, Glaumann H, Almer S, et al. High prevalence of small duct primary sclerosing cholangitis among patients with overlapping autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Eur J Intern Med* 2009;20:190-6.
512. Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1516-22.
513. Zenouzi R, Lohse AW. Long-term outcome in PSC/AIH "overlap syndrome": does immunosuppression also treat the PSC component? *J Hepatol* 2014;61:1189-91.
514. Burak KW, Urbanski SJ, Swain MG. A case of coexisting primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: a new overlap of autoimmune liver diseases. *Dig Dis Sci* 2001;46:2043-7.
515. Rubel LR, Seeff LB, Patel V. Primary biliary cirrhosis-primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108:360-1.
516. Kerkar N, Miloh T. Sclerosing cholangitis: pediatric perspective. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12:195-202.
517. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune liver diseases in children - what is different from adulthood? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:783-95.
518. Valentino PL, Wiggins S, Harney S, et al. The Natural History of Primary Sclerosing Cholangitis in Children: A Large Single-Center Longitudinal Cohort Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:603-609.
519. Tenca A, Farkkila M, Arola J, et al. Clinical course and prognosis of pediatric-onset primary sclerosing cholangitis. *United European Gastroenterol J* 2016;4:562-9.
520. Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M, et al. Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2003;38:210-7.
521. 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.
522. Ebbeson RL, Schreiber RA. Diagnosing autoimmune hepatitis in children: is the International Autoimmune Hepatitis Group scoring system useful? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:935-40.
523. Rojas CP, Bodicharla R, Campuzano-Zuluaga G, et al. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Fetal Pediatr Pathol* 2014;33:202-9.
524. Di Giorgio A, D'Adda A, Marseglia A, et al. Biliary features in liver histology of children with autoimmune liver disease. *Hepatol Int* 2019;13:510-518.

525. Bowlus CL, Arrive L, Bergquist A, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2023;77:659-702.
526. Ponsioen CY, Reitsma JB, Boberg KM, et al. Validation of a cholangiographic prognostic model in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 2010;42:742-7.
527. Ruiz A, Lemoine S, Carrat F, et al. Radiologic course of primary sclerosing cholangitis: assessment by three-dimensional magnetic resonance cholangiography and predictive features of progression. *Hepatology* 2014;59:242-50.
528. Li J, Ye X, Wang J, et al. A comparative study of gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced ultrasound in the detection of intrahepatic lesion. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e30482.
529. Ricke J, Steffen IG, Bargellini I, et al. Gadoteric acid-based hepatobiliary MRI in hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep* 2020;2:100173.
530. 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). *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:498-509.
531. Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017;49:588-608.
532. Broomé U, Löfberg R, Lundqvist K, et al. Subclinical time span of inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1301-5.
533. Broomé U, Löfberg R, Veress B, et al. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995;22:1404-8.
534. Zheng HH, Jiang XL. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 16 observational studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:383-90.
535. 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.
536. Trivedi PJ, Crothers H, Mytton J, et al. Effects of Primary Sclerosing Cholangitis on Risks of Cancer and Death in People With Inflammatory Bowel Disease, Based on Sex, Race, and Age. *Gastroenterology* 2020;159:915-928.
537. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2019;68:1356-1378.
538. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:239-54.
539. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, et al. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:646-59; quiz 660.
540. El-Matary W, Guthery SL, Amir AZ, et al. Colorectal Dysplasia and Cancer in Pediatric-Onset Ulcerative Colitis Associated With Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:1067-1070 e2.
541. Laborda TJ, Jensen MK, Kavan M, et al. Treatment of primary sclerosing cholangitis in children. *World J Hepatol* 2019;11:19-36.
542. Olen O, Askling J, Sachs MC, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease and risk of cancer: a Swedish nationwide cohort study 1964-2014. *BMJ* 2017;358:j3951.
543. Hensel KO, Kyrana E, Hadzic N, et al. Sclerosing Cholangitis in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Early Diagnosis and Management Affect Clinical Outcome. *J Pediatr* 2021;238:50-56 e3.
544. Deneau M, Adler DG, Schwartz JJ, et al. Cholangiocarcinoma in a 17-year-old boy with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:617-20.
545. Liu R, Cox K, Guthery SL, et al. Cholangiocarcinoma and high-grade dysplasia in young patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2014;59:2320-4.
546. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2). Januar 2024 – AWMF-Registriernummer: 021-009 2024;62:769-858.
547. Barnes EL, Holubar SD, Herfarth HH. Systematic Review and Meta-analysis of Outcomes After Ileal Pouch-anal Anastomosis in Primary Sclerosing Cholangitis and Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2021;15:1272-1278.

548. Nordenvall C, Olén O, Nilsson PJ, et al. Colectomy prior to diagnosis of primary sclerosing cholangitis is associated with improved prognosis in a nationwide cohort study of 2594 PSC-IBD patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:238-245.
549. Peverelle M, Paleri S, Hughes J, et al. Activity of Inflammatory Bowel Disease After Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis Predicts Poorer Clinical Outcomes. *Inflamm Bowel Dis* 2020;26:1901-1908.
550. Poropat G, Giljaca V, Stimac D, et al. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011:CD003626.
551. Deneau MR, Mack C, Abdou R, et al. Gamma Glutamyltransferase Reduction Is Associated With Favorable Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatol Commun* 2018;2:1369-1378.
552. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;50:808-14.
553. Beuers U, Trauner M, Jansen P, et al. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol* 2015;62:S25-37.
554. Beuers U, Spengler U, Kruis W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1992;16:707-14.
555. Chazouilleres O, Poupon R, Capron JP, et al. Ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1990;11:120-3.
556. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:691-5.
557. 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;129:1464-72.
558. Shi J, Li Z, Zeng X, et al. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Res* 2009;39:865-73.
559. Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN, et al. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:901-10.
560. 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;58:329-34.
561. Lindstrom L, Hultcrantz R, Boberg KM, et al. Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:841-6.
562. Stanich PP, Bjornsson E, Gossard AA, et al. Alkaline phosphatase normalization is associated with better prognosis in primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis* 2011;43:309-13.
563. Wunsch E, Trottier J, Milkiewicz M, et al. Prospective evaluation of ursodeoxycholic acid withdrawal in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2014;60:931-40.
564. 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.
565. Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1558-62.
566. Mitchell SA, Bansal DS, Hunt N, et al. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001;121:900-7.
567. Gilger MA, Gann ME, Opekun AR, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:136-41.
568. Deneau M, Perito E, Ricciuto A, et al. Ursodeoxycholic Acid Therapy in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis: Predictors of Gamma Glutamyltransferase Normalization and Favorable Clinical Course. *J Pediatr* 2019;209:92-96 e1.
569. Singh S, Khanna S, Pardi DS, et al. Effect of ursodeoxycholic acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1631-8.
570. 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. *Dig Dis Sci* 2013;58:3079-87.
571. Brandsaeter B, Isoniemi H, Broome U, et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. *J Hepatol* 2004;40:815-22.

572. Liu X, Wang H, Liu X, et al. Efficacy and safety of immune-modulating therapy for primary sclerosing cholangitis: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Ther* 2022;237:108163.
573. Freedman BL, Danford CJ, Patwardhan V, et al. Treatment of Overlap Syndromes in Autoimmune Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2020;9.
574. Boberg KM, Egeland T, Schrupf E. Long-term effect of corticosteroid treatment in primary sclerosing cholangitis patients. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:991-5.
575. Mizuno S, Hirano K, Tada M, et al. Bezafibrate for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2010;45:758-62.
576. Lemoine S, Pares A, Reig A, et al. Primary sclerosing cholangitis response to the combination of fibrates with ursodeoxycholic acid: French-Spanish experience. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018;42:521-528.
577. Hatami B, Mosala M, Hassani AH, et al. Fenofibrate in primary sclerosing cholangitis; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacol Res Perspect* 2022;10:e00984.
578. Fickert P, Hirschfield GM, Denk G, et al. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:549-558.
579. Trauner M, Gulamhusein A, Hameed B, et al. The Nonsteroidal Farnesoid X Receptor Agonist Cilofexor (GS-9674) Improves Markers of Cholestasis and Liver Injury in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology* 2019;70:788-801.
580. Kowdley KV, Vuppalanchi R, Levy C, et al. A randomized, placebo-controlled, phase II study of obeticholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2020;73:94-101.
581. Hirschfield GM, Chazouilleres O, Drenth JP, et al. Effect of NGM282, an FGF19 analogue, in primary sclerosing cholangitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial. *J Hepatol* 2019;70:483-493.
582. Pohl J, Ring A, Stremmel W, et al. The role of dominant stenoses in bacterial infections of bile ducts in primary sclerosing cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:69-74.
583. Shah A, Crawford D, Burger D, et al. Effects of Antibiotic Therapy in Primary Sclerosing Cholangitis with and without Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin Liver Dis* 2019;39:432-441.
584. Kaya M, Bestas R, Bacalan F, et al. Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in bile cultures from endoscopic retrograde cholangiography patients. *World J Gastroenterol* 2012;18:3585-9.
585. Negm AA, Schott A, Vonberg RP, et al. Routine bile collection for microbiological analysis during cholangiography and its impact on the management of cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2010;72:284-91.
586. Rerknimitr R, Fogel EL, Kalayci C, et al. Microbiology of bile in patients with cholangitis or cholestasis with and without plastic biliary endoprosthesis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:885-9.
587. Chandra S, Klair JS, Soota K, et al. Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography-Obtained Bile Culture Can Guide Antibiotic Therapy in Acute Cholangitis. *Dig Dis* 2019;37:155-160.
588. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2022;77:761-806.
589. Bogatic D, Bryant RV, Lynch KD, et al. Systematic review: microbial manipulation as therapy for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2023;57:23-36.
590. Hov JR, Karlsen TH. The Microbiome in Primary Sclerosing Cholangitis: Current Evidence and Potential Concepts. *Semin Liver Dis* 2017;37:314-331.
591. Tabibian JH, O'Hara SP, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis and the microbiota: current knowledge and perspectives on etiopathogenesis and emerging therapies. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:901-8.
592. Farkkila M, Karvonen AL, Nurmi H, et al. Metronidazole and ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2004;40:1379-86.
593. 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;47:61-7.
594. Deneau MR, Mack C, Mogul D, et al. Oral Vancomycin, Ursodeoxycholic Acid, or No Therapy for Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis: A Matched Analysis. *Hepatology* 2021;73:1061-1073.

595. Ferreira M, Ribeiro IB, de Moura DTH, et al. Stent versus Balloon Dilation for the Treatment of Dominant Strictures in Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Endosc* 2021;54:833-842.
596. Dhaliwal AS, Naga Y, Ramai D, et al. A comparison of balloon- versus stent-based approach for dominant strictures in primary sclerosing cholangitis: a meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2022;35:307-316.
597. Gotthardt DN, Rudolph G, Kloters-Plachky P, et al. Endoscopic dilation of dominant stenoses in primary sclerosing cholangitis: outcome after long-term treatment. *Gastrointest Endosc* 2010;71:527-34.
598. Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No Superiority of Stents vs Balloon Dilatation for Dominant Strictures in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* 2018;155:752-759 e5.
599. Faigel DO, Ginsberg GG, Kochman ML. Innovative use of the Soehendra stent retriever for biliary stricture recanalization. *Gastrointest Endosc* 1996;44:635.
600. Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1059-66.
601. 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. *Gastrointest Endosc* 1997;46:344-7.
602. Rupp C, Hippchen T, Bruckner T, et al. Effect of scheduled endoscopic dilatation of dominant strictures on outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2019;68:2170-2178.
603. Alkhatib AA, Hilden K, Adler DG. Comorbidities, sphincterotomy, and balloon dilation predict post-ERCP adverse events in PSC patients: operator experience is protective. *Dig Dis Sci* 2011;56:3685-8.
604. Etzel JP, Eng SC, Ko CW, et al. Complications after ERCP in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2008;67:643-8.
605. Gluck M, Cantone NR, Brandabur JJ, et al. A twenty-year experience with endoscopic therapy for symptomatic primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:1032-9.
606. Ismail S, Kylanpaa L, Mustonen H, et al. Risk factors for complications of ERCP in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 2012;44:1133-8.
607. Navaneethan U, Jegadeesan R, Nayak S, et al. ERCP-related adverse events in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2015;81:410-9.
608. Peiseler M, Reiners D, Pinnschmidt HO, et al. Risk of endoscopic biliary interventions in primary sclerosing cholangitis is similar between patients with and without cirrhosis. *PLoS One* 2018;13:e0202686.
609. van den Hazel SJ, Wolfhagen 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;32:779-82.
610. Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT, et al. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:855-60.
611. Cotton PB, Connor P, Rawls E, et al. Infection after ERCP, and antibiotic prophylaxis: a sequential quality-improvement approach over 11 years. *Gastrointest Endosc* 2008;67:471-5.
612. van den Hazel SJ, Speelman P, Dankert J, et al. Piperacillin to prevent cholangitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:442-7.
613. Brand M, Bizo D, O'Farrell P, Jr. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007345.
614. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76:959-974.
615. de Vries EMG, Farkkila M, Milkiewicz P, et al. Enhanced liver fibrosis test predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis, a multi-centre study. *Liver Int* 2017;37:1554-1561.
616. Fossdal G, Mjelle AB, Wiencke K, et al. Fluctuating biomarkers in primary sclerosing cholangitis: A longitudinal comparison of alkaline phosphatase, liver stiffness, and ELF. *JHEP Rep* 2021;3:100328.

617. Deneau MR, Valentino PL, Mack C, et al. Assessing the Validity of Adult-derived Prognostic Models for Primary Sclerosing Cholangitis Outcomes in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70:e12-e17.
618. Deneau MR, Mack C, Perito ER, et al. The Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics (SCOPE) Index: A Prognostic Tool for Children. *Hepatology* 2021;73:1074-1087.
619. Lee CK, Mitchell PD, Raza R, et al. Validation of Transient Elastography Cut Points to Assess Advanced Liver Fibrosis in Children and Young Adults: The Boston Children's Hospital Experience. *J Pediatr* 2018;198:84-89 e2.
620. Eaton JE, Welle CL, Bakhshi Z, et al. Early Cholangiocarcinoma Detection With Magnetic Resonance Imaging Versus Ultrasound in Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology* 2021;73:1868-1881.
621. Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Halling KC, et al. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2008;48:1106-17.
622. Villard C, Friis-Liby I, Rorsman F, et al. Prospective surveillance for cholangiocarcinoma in unselected individuals with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2022.
623. Ali AH, Tabibian JH, Nasser-Ghods N, et al. Surveillance for hepatobiliary cancers in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2018;67:2338-2351.
624. Bergquist A, Weismuller TJ, Levy C, et al. Impact on follow-up strategies in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2023;43:127-138.
625. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2013;58:2045-55.
626. Erichsen R, Olen O, Sachs MC, et al. Hepatobiliary Cancer Risk in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Scandinavian Population-Based Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021;30:886-894.
627. 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;27:512-6.
628. Zenouzi R, Weismuller TJ, Hubener P, et al. Low risk of hepatocellular carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1733-8.
629. Bergquist A, Ekbohm A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36:321-7.
630. de Valle MB, Björnsson E, Lindkvist B. Mortality and cancer risk related to primary sclerosing cholangitis in a Swedish population-based cohort. *Liver Int* 2012;32:441-8.
631. Bowlus CL, Lim JK, Lindor KD. AGA Clinical Practice Update on Surveillance for Hepatobiliary Cancers in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2416-2422.
632. Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2011;54:1842-52.
633. Nair AV, Macdonald DB, Kelly EM, et al. Utility of MRCP in surveillance of primary sclerosing cholangitis associated hepatobiliary malignancy: 15 year experience at a single institution in Ontario, Canada. *Clin Imaging* 2022;81:47-53.
634. Trikudanathan G, Navaneethan U, Njei B, et al. Diagnostic yield of bile duct brushings for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2014;79:783-9.
635. Njei B, McCarty TR, Varadarajulu S, et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic retrograde cholangiopancreatography-based modalities for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:1139-1151.
636. Majeed A, Castedal M, Arnelo U, et al. Optimizing the detection of biliary dysplasia in primary sclerosing cholangitis before liver transplantation. *Scand J Gastroenterol* 2018;53:56-63.
637. Navaneethan U, Njei B, Venkatesh PG, et al. Fluorescence in situ hybridization for diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2014;79:943-950 e3.
638. Chapman MH, Webster GJ, Bannoo S, et al. Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: a 25-year single-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1051-8.
639. Fevery J, Verslype C, Lai G, et al. Incidence, diagnosis, and therapy of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2007;52:3123-35.

640. Boyd S, Tenca A, Jokelainen K, et al. Screening primary sclerosing cholangitis and biliary dysplasia with endoscopic retrograde cholangiography and brush cytology: risk factors for biliary neoplasia. *Endoscopy* 2016;48:432-9.
641. von Seth E, Ouchterlony H, Dobra K, et al. Diagnostic performance of a stepwise cytological algorithm for biliary malignancy in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2019;39:382-388.
642. Andresen K, Boberg KM, Vedeld HM, et al. Four DNA methylation biomarkers in biliary brush samples accurately identify the presence of cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2015;61:1651-9.
643. Yang JD, Ghazizadeh H, Aboelsoud MM, et al. DNA Methylation Markers for Detection of Cholangiocarcinoma: Discovery, Validation, and Clinical Testing in Biliary Brushings and Plasma. *Hepatol Commun* 2021;5:1448-1459.
644. Porner D, Kaczmarek DJ, Heling D, et al. Transpapillary tissue sampling of biliary strictures: balloon dilatation prior to forceps biopsy improves sensitivity and accuracy. *Sci Rep* 2020;10:17423.
645. Nguyen NQ, Schoeman MN, Ruskiewicz A. Clinical utility of EUS before cholangioscopy in the evaluation of difficult biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 2013;78:868-874.
646. Han S, Kahaleh M, Sharaiha RZ, et al. Probe-based confocal laser endomicroscopy in the evaluation of dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: results of a U.S. multicenter prospective trial. *Gastrointest Endosc* 2021;94:569-576 e1.
647. Heif M, Yen RD, Shah RJ. ERCP with probe-based confocal laser endomicroscopy for the evaluation of dominant biliary stenoses in primary sclerosing cholangitis patients. *Dig Dis Sci* 2013;58:2068-74.
648. 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;30:669-73.
649. 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. *Dig Dis Sci* 2013;58:850-7.
650. Levy C, Lymp J, Angulo P, et al. The value of serum CA 19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2005;50:1734-40.
651. 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. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:434-9 e1.
652. Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, et al. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995;108:865-9.
653. Wannhoff A, Brune M, Knierim J, et al. Longitudinal analysis of CA19-9 reveals individualised normal range and early changes before development of biliary tract cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:769-778.
654. 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. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2372-9.
655. Parra-Robert M, Santos VM, Canis SM, et al. Relationship Between CA 19.9 and the Lewis Phenotype: Options to Improve Diagnostic Efficiency. *Anticancer Res* 2018;38:5883-5888.
656. 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;59:1278-84.
657. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34:127-140.
658. Siqueira E, Schoen RE, Silverman W, et al. Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:40-7.
659. 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 Gastroenterol J* 2016;4:84-91.
660. Eaton JE, Thackeray EW, Lindor KD. Likelihood of malignancy in gallbladder polyps and outcomes following cholecystectomy in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:431-9.
661. Buckles DC, Lindor KD, Larusso NF, et al. In primary sclerosing cholangitis, gallbladder polyps are frequently malignant. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1138-42.

662. Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2008;48:598-605.
663. 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. *Am J Surg Pathol* 2007;31:907-13.
664. Kronsten V, Fitzpatrick E, Baker A. Management of cholestatic pruritus in paediatric patients with alagille syndrome: the King's College Hospital experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:149-54.
665. Baumann U, Sturm E, Lacaille F, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021;45:101751.
666. Thompson RJ, Arnell H, Artan R, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:830-842.
667. Kamath BM, Goldstein A, Howard R, et al. Maralixibat Treatment Response in Alagille Syndrome is Associated with Improved Health-Related Quality of Life. *J Pediatr* 2023;252:68-75 e5.
668. Kamath BM, Abetz-Webb L, Kennedy C, et al. Development of a Novel Tool to Assess the Impact of Itching in Pediatric Cholestasis. *Patient* 2018;11:69-82.
669. Jorgensen RA, Lindor KD, Sartin JS, et al. Serum lipid and fat-soluble vitamin levels in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:215-9.
670. Radhakrishnan KR, Alkhoury N, Worley S, et al. Autoimmune hepatitis in children--impact of cirrhosis at presentation on natural history and long-term outcome. *Dig Liver Dis* 2010;42:724-8.
671. Send SR. Nutritional Management of Cholestasis. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2020;15:9-12.
672. Löhr JM, Vujasinovic M, Rosendahl J, et al. IgG4-related diseases of the digestive tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022;19:185-197.
673. Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J* 2020;8:637-666.
674. de Buy Wenniger LJ, Culver EL, Beuers U. Exposure to occupational antigens might predispose to IgG4-related disease. *Hepatology* 2014;60:1453-4.
675. Hubers LM, Schuurman AR, Buijs J, et al. Blue-collar work is a risk factor for developing IgG4-related disease of the biliary tract and pancreas. *JHEP Rep* 2021;3:100385.
676. Katz G, Stone JH. Clinical Perspectives on IgG4-Related Disease and Its Classification. *Annu Rev Med* 2022;73:545-562.
677. Herta T, Verheij J, Beuers U. [IgG4-associated cholangitis - clinical presentation of an overlooked disease entity]. *Internist (Berl)* 2018;59:560-566.
678. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008;134:706-15.
679. Erdogan D, Kloek JJ, ten Kate FJ, et al. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in patients resected for presumed malignant bile duct strictures. *Br J Surg* 2008;95:727-34.
680. Roos E, Hubers LM, Coelen RJS, et al. IgG4-Associated Cholangitis in Patients Resected for Presumed Perihilar Cholangiocarcinoma: a 30-Year Tertiary Care Experience. *Am J Gastroenterol* 2018;113:765-772.
681. El Jamaly H, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: autoimmune hepatitis in pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 2021;56:1194-1204.
682. Si T, Huang Z, Hegarty R, et al. Systematic review with meta-analysis: outcomes of pregnancy in patients with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;55:1368-1378.
683. Sharma R, Simon TG, Stephansson O, et al. Pregnancy Outcomes in Women With Autoimmune Hepatitis - A Nationwide Population-based Cohort Study With Histopathology. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:103-114 e10.
684. Alami Z, Agier MS, Ahid S, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to azathioprine: A French comparative observational study. *Therapie* 2018;73:199-207.
685. Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79:696-701.
686. Matarazzo L, Nastasio S, Sciveres M, et al. Pregnancy outcome in women with childhood onset autoimmune hepatitis and autoimmune sclerosing cholangitis on long-term immunosuppressive treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2022;268:7-11.

687. Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, et al. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2012;38:J239-44.
688. Llovet LP, Horta D, Eliz MG, et al. Presentation and Outcomes of Pregnancy in Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2819-2821.
689. Fischer SE, de Vries ES, Tushuizen ME, et al. Importance of complete response for outcomes of pregnancy in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2023.
690. Wang CW, Grab J, Tana MM, et al. Outcomes of pregnancy in autoimmune hepatitis: A population-based study. *Hepatology* 2022;75:5-12.
691. Stokkeland K, Ludvigsson JF, Hultcrantz R, et al. Increased risk of preterm birth in women with autoimmune hepatitis - a nationwide cohort study. *Liver Int* 2016;36:76-83.
692. Gronbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Pregnancy and birth outcomes in a Danish nationwide cohort of women with autoimmune hepatitis and matched population controls. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:655-663.
693. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795-810.
694. Pisoni CN, D'Cruz DP. The safety of mycophenolate mofetil in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:219-22.
695. Wiest I, Roig A, Antoni C, et al. Safety and efficacy of budesonide during pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Gastrointestin Liver Dis* 2022;31:256-257.
696. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, et al. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001;48:97-102.
697. Buchel E, Van Steenbergen W, Nevens F, et al. Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3160-5.
698. Knolle P, Mayet W, Lohse AW, et al. Complete congenital heart block in autoimmune hepatitis (SLA-positive). *J Hepatol* 1994;21:224-6.
699. Schramm C, Herkel J, Beuers U, et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006;101:556-60.
700. Olsen K, Hodson J, Ronca V, et al. Type 2 Autoimmune Hepatitis and Nonadherence to Medication Correlate With Premature Birth and Risk of Postpartum Flare. *Hepatol Commun* 2021;5:1252-1264.
701. Bozward AG, Wootton GE, Podstawka O, et al. Autoimmune Hepatitis: Tolerogenic Immunological State During Pregnancy and Immune Escape in Post-partum. *Front Immunol* 2020;11:591380.
702. Singh M, Qualie J, Currie A, et al. Is breastfeeding safe with azathioprine? *Obstet Med* 2011;4:104-7.
703. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, et al. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1209-13.
704. Ryu RJ, Easterling TR, Caritis SN, et al. Prednisone Pharmacokinetics During Pregnancy and Lactation. *J Clin Pharmacol* 2018;58:1223-1232.
705. El Jamaly H, Eslick GD, Weltman M. Primary biliary cholangitis in pregnancy: A systematic review with meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2022;21:218-225.
706. Floreani A, Infantolino C, Franceschet I, et al. Pregnancy and primary biliary cirrhosis: a case-control study. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2015;48:236-42.
707. Parikh-Patel A, Gold E, Utts J, et al. The association between gravidity and primary biliary cirrhosis. *Ann Epidemiol* 2002;12:264-72.
708. 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.
709. Cauldwell M, Mackie FL, Steer PJ, et al. Pregnancy outcomes in women with primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis: a retrospective cohort study. *BJOG* 2020;127:876-884.
710. Efe C, Kahramanoglu-Aksoy E, Yilmaz B, et al. Pregnancy in women with primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev* 2014;13:931-5.
711. Poupon R, Chretien Y, Chazouilleres O, et al. Pregnancy in women with ursodeoxycholic acid-treated primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005;42:418-9.
712. de Vries E, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in pregnancy? *J Hepatol* 2019;71:1237-1245.

713. Vitek L, Zelenkova M, Bruha R. Safe use of ursodeoxycholic acid in a breast-feeding patient with primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2010;42:911-2.
714. Wellge BE, Sterneck M, Teufel A, et al. Pregnancy in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2011;60:1117-21.
715. Wronka KM, Bik E, Milkiewicz P. Outcome of pregnancy in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis* 2022;54:509-514.
716. Ludvigsson JF, Bergquist A, Ajne G, et al. A population-based cohort study of pregnancy outcomes among women with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:95-100 e1.
717. Janczewska I, Olsson R, Hultcrantz R, et al. Pregnancy in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver* 1996;16:326-30.
718. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, et al. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy* 2015;35:1052-62.
719. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:525-9.
720. Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, et al. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med* 2001;345:487-93.
721. Tiboni GM, Marotta F, Castigliengo AP. Teratogenic effects in mouse fetuses subjected to the concurrent in utero exposure to miconazole and metronidazole. *Reprod Toxicol* 2008;26:254-61.
722. Yefet E, Schwartz N, Chazan B, et al. The safety of quinolones and fluoroquinolones in pregnancy: a meta-analysis. *BJOG* 2018;125:1069-1076.
723. Oto A, Ernst R, Ghulmiyyah L, et al. The role of MR cholangiopancreatography in the evaluation of pregnant patients with acute pancreaticobiliary disease. *Br J Radiol* 2009;82:279-85.
724. Torloni MR, Vedmedovska N, Merialdi M, et al. Safety of ultrasonography in pregnancy: WHO systematic review of the literature and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:599-608.
725. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, et al. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA* 2016;316:952-61.
726. Committee ASoP, Shergill AK, Ben-Menachem T, et al. Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. *Gastrointest Endosc* 2012;76:18-24.
727. Dumonceau JM, Garcia-Fernandez FJ, Verdun FR, et al. Radiation protection in digestive endoscopy: European Society of Digestive Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2012;44:408-21.
728. Azab M, Bharadwaj S, Jayaraj M, et al. Safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2019;25:341-354.
729. Tang SJ, Mayo MJ, Rodriguez-Frias E, et al. Safety and utility of ERCP during pregnancy. *Gastrointest Endosc* 2009;69:453-61.
730. Inamdar S, Berzin TM, Sejpal DV, et al. Pregnancy is a Risk Factor for Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in a National Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:107-14.
731. Laudanno O, Garrido J, Ahumaran G, et al. Long-term follow-up after fetal radiation exposure during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endosc Int Open* 2020;8:E1909-E1914.
732. van der Slink LL, Scholten I, van Etten-Jamaludin FS, et al. Pregnancy in women with liver cirrhosis is associated with increased risk for complications: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Bjog* 2022;129:1644-1652.
733. Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B, et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“. AWMF-Nr.: 021-017 2019;57:611-680.
734. Wehrmann T, Riphaut A, Eckardt AJ, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Juni 2023 – AWMF-Registernummer: 021/014 2023;61:1246-1301.
735. Shaheen AA, Myers RP. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. *Liver Int* 2010;30:275-83.

736. Sarkar M, Brady CW, Fleckenstein J, et al. Reproductive Health and Liver Disease: Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;73:318-365.
737. Mullin M, Djerboua M, Sarkar M, et al. Pregnancy Is Not Associated with an Increased Risk of Decompensation, Transplant, or Death in Compensated Cirrhosis. *Int J Hepatol* 2022;2022:9985226.
738. Flemming JA, Mullin M, Lu J, et al. Outcomes of Pregnant Women With Cirrhosis and Their Infants in a Population-Based Study. *Gastroenterology* 2020;159:1752-1762 e10.
739. Gala AR, Surapaneni T, Aziz N, et al. A Review of Outcomes in Pregnant Women with Portal Hypertension. *J Obstet Gynaecol India* 2018;68:447-451.
740. Britton RC. Pregnancy and esophageal varices. *Am J Surg* 1982;143:421-5.
741. communication UFaDAFds. FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. . <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm> 2016;Accessed February 10, 2017.
742. Berg TA, Niklas F.; Bruns, Tony; , al. e. S2k-Leitlinie Lebertransplantation der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV). 2023.
743. Kohli R, Cortes M, Heaton ND, et al. Liver transplantation in children: state of the art and future perspectives. *Arch Dis Child* 2018;103:192-198.
744. Liberal R, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis. *Journal of Autoimmunity* 2016;75:6-19.
745. Heinemann M, Adam R, Berenguer M, et al. Longterm Survival After Liver Transplantation for Autoimmune Hepatitis: Results From the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2020;26:866-877.
746. Chen C, Ke R, Yang F, et al. Risk factors for recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e20205.
747. Pedersen MR, Greenan G, Arora S, et al. Ursodeoxycholic Acid Decreases Incidence of Primary Biliary Cholangitis and Biliary Complications After Liver Transplantation: A Meta-Analysis. *Liver Transpl* 2021;27:866-875.
748. Montano-Loza AJ, Ronca V, Ebadi M, et al. Risk factors and outcomes associated with recurrent autoimmune hepatitis following liver transplantation. *J Hepatol* 2022;77:84-97.
749. Corpechot C, Chazouillères O, Belnou P, et al. Long-term impact of preventive UDCA therapy after transplantation for primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2020;73:559-565.
750. 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;15:330-40.
751. Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999;30:1121-7.
752. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, et al. Clinically recurrent primary sclerosing cholangitis following liver transplantation: a time course. *Liver Transpl* 2008;14:181-5.
753. 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;21:459-65.
754. Cholongitas E, Shusang V, Papatheodoridis GV, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:138-43.
755. Fosby B, Karlsen TH, Melum E. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2012;18:1-15.
756. 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.
757. Ravikumar R, Tsochatzis E, Jose S, et al. Risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *J Hepatol* 2015;63:1139-46.
758. Czaja AJ. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2012;57:2248-66.
759. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-213.
760. Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol* 2014;60:210-23.

761. Heinemann M, Liwinski T, Adam R, et al. Long-term outcome after living donor liver transplantation compared to donation after brain death in autoimmune liver diseases: Experience from the European Liver Transplant Registry. *Am J Transplant* 2022;22:626-633.
762. Gordon FD, Goldberg DS, Goodrich NP, et al. Recurrent primary sclerosing cholangitis in the Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study: Comparison of risk factors between living and deceased donor recipients. *Liver Transpl* 2016;22:1214-22.
763. Aravinthan AD, Doyle AC, Issachar A, et al. First-Degree Living-Related Donor Liver Transplantation in Autoimmune Liver Diseases. *Am J Transplant* 2016;16:3512-3521.
764. Bergquist A, Lindberg G, Saarinen S, et al. Increased prevalence of primary sclerosing cholangitis among first-degree relatives. *J Hepatol* 2005;42:252-6.
765. Li X, Peng J, Ouyang R, et al. Risk factors for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2021;53:309-317.
766. 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;13:1236-45.
767. 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;33:22-7.
768. Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, et al. Factors Associated With Recurrence of Primary Biliary Cholangitis After Liver Transplantation and Effects on Graft and Patient Survival. *Gastroenterology* 2019;156:96-107 e1.
769. Montano-Loza AJ, Wasilenko S, Bintner J, et al. Cyclosporine A protects against primary biliary cirrhosis recurrence after liver transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:852-8.
770. Silveira MG, Talwalkar JA, Lindor KD, et al. Recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:720-6.
771. Montano-Loza AJ, Mason AL. Recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation: A Japanese perspective. *Hepatol Commun* 2017;1:391-393.
772. Kogiso T, Egawa H, Teramukai S, et al. Risk factors for recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation in female patients: A Japanese multicenter retrospective study. *Hepatol Commun* 2017;1:394-405.
773. 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;20:211-20.
774. Sanchez EQ, Levy MF, Goldstein RM, et al. The changing clinical presentation of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Transplantation* 2003;76:1583-8.
775. 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.
776. Krishnamoorthy TL, Miezyńska-Kurtycz J, Hodson J, et al. Longterm corticosteroid use after liver transplantation for autoimmune hepatitis is safe and associated with a lower incidence of recurrent disease. *Liver Transpl* 2016;22:34-41.
777. Satapathy SK, Vanatta JM, Helmick RA, et al. Outcome of Liver Transplant Recipients With Revascularized Coronary Artery Disease: A Comparative Analysis With and Without Cardiovascular Risk Factors. *Transplantation* 2017;101:793-803.
778. Gonzalez-Koch A, Czaja AJ, Carpenter HA, et al. Recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:302-10.
779. Wright HL, Bou-Abboud CF, Hassanein T, et al. Disease recurrence and rejection following liver transplantation for autoimmune chronic active liver disease. *Transplantation* 1992;53:136-9.
780. Montano-Loza AJ, Mason AL, Ma M, et al. Risk factors for recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:1254-61.
781. Heffron TG, Smallwood GA, Oakley B, et al. Autoimmune hepatitis following liver transplantation: relationship to recurrent disease and steroid weaning. *Transplant Proc* 2002;34:3311-2.
782. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis and the success of aggressive corticosteroid withdrawal. *Liver Transpl* 2008;14:1281-6.
783. Milkiewicz P, Hubscher SG, Skiba G, et al. Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation* 1999;68:253-6.
784. Gotz G, Neuhaus R, Bechstein WO, et al. Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplant Proc* 1999;31:430-1.

785. Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2006;12:1813-24.
786. Molmenti EP, Netto GJ, Murray NG, et al. Incidence and recurrence of autoimmune/alloimmune hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2002;8:519-26.
787. Vogel A, Heinrich E, Bahr MJ, et al. Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Clin Transplant* 2004;18:62-9.
788. Junge G, Neuhaus R, Schewior L, et al. Withdrawal of steroids: a randomized prospective study of prednisone and tacrolimus versus mycophenolate mofetil and tacrolimus in liver transplant recipients with autoimmune hepatitis. *Transplant Proc* 2005;37:1695-6.
789. Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmunity after liver transplantation. *Hepatology* 2002;36:271-6.
790. Tripathi D, Neuberger J. Autoimmune hepatitis and liver transplantation: indications, results, and management of recurrent disease. *Semin Liver Dis* 2009;29:286-96.
791. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660-78.
792. Li KK, Neuberger J. Recurrent nonviral liver disease following liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3:257-68.
793. 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;28:485-91.
794. Esfeh JM, Egtesad B, Hodgkinson P, et al. Duct-to-duct biliary reconstruction in patients with primary sclerosing cholangitis undergoing liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2011;13:651-5.
795. Goss JA, Shackleton CR, Farmer DG, et al. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. A 12-year single center experience. *Ann Surg* 1997;225:472-81; discussion 481-3.
796. 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;20:457-63.
797. 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. *Transplant Proc* 2013;45:2263-71.
798. 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;19:1361-9.
799. Jorgensen KK, Lindstrom L, Cvancarova M, et al. Colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis undergoing liver transplantation: a Nordic multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:1021-9.
800. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) *Z Gastroenterol* 2022;60:332-418.
801. Hanouneh IA, Macaron C, Lopez R, et al. Risk of colonic neoplasia after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:269-74.
802. 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.
803. Martin SR, Alvarez F, Anand R, et al. Outcomes in children who underwent transplantation for autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2011;17:393-401.
804. 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.
805. Miloh T, Anand R, Yin W, et al. Pediatric liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Liver Transpl* 2011;17:925-33.
806. 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;16:461-9.
807. Dehghani SM, Haghighat M, Imanieh MH, et al. Autoimmune hepatitis in children: experiences in a tertiary center. *Iran J Pediatr* 2013;23:302-8.
808. Venkat VL, Ranganathan S, Mazariegos GV, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2014;20:679-86.
809. Yazigi NA. Long term outcomes after pediatric liver transplantation. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2013;16:207-18.

810. Andries S, Casamayou L, Sempoux C, et al. Posttransplant immune hepatitis in pediatric liver transplant recipients: incidence and maintenance therapy with azathioprine. *Transplantation* 2001;72:267-72.
811. Hernandez HM, Kovarik P, Whittington PF, et al. Autoimmune hepatitis as a late complication of liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:131-6.
812. Hadzic N, Quaglia A, Cotoi C, et al. Immunohistochemical phenotyping of the inflammatory infiltrate in de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2012;16:501-10.
813. Pongpaibul A, Venick RS, McDiarmid SV, et al. Histopathology of de novo autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2012;18:811-8.
814. Avitzur Y, Ngan BY, Lao M, et al. Prospective evaluation of the prevalence and clinical significance of positive autoantibodies after pediatric liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:222-7.
815. Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant* 2016;16:2816-2835.

**Versionsnummer: 2.0**

**Erstveröffentlichung: 02/2017**

**Überarbeitung von: 11/2024**

**Nächste Überprüfung geplant: 11/2029**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online