Autoimmunhepatitis: Von der ersten Therapie in der Hepatologie zum differenzierten Vorgehen

Richard Taubert¹, Michael P. Manns^{1,2}

¹ Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover

² Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Braunschweig

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Michael P. Manns

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Medizinische Hochschule Hannover

Carl-Neuberg-Str. 1

30625 Hannover

Tel: 0511-532 3305

Fax: 0511-532 4896

Email: Manns.Michael@mh-hannover.de

Gegliederte Zusammenfassung

Hintergrund: Die Autoimmunhepatitis (AIH) ist zwar eine seltene Erkrankung zeigt aber wie andere Autoimmunerkrankungen in der westlichen Welt eine ansteigende Inzidenz und hat unbehandelt einen schlechten natürlichen Verlauf.

Ziel der Arbeit (Fragestellung): Darstellung des aktuellen Kenntnisstands zur Pathogenese, Diagnostik und Behandlung der AIH.

Material und Methoden: Zusammenfassung der gültigen nationalen sowie internationalen Leitlinien und exemplarischer aktuell publizierter Studien.

Ergebnisse und Diskussion: Die Therapie der AIH aus Prednisolon +/- Azathioprin war beginnend in den 1960 Jahren die erste medikamentöse Therapie einer Lebererkrankung, die die Lebenserwartung nachweislich verbessern konnte. Seit 2011 Jahren ist zusätzlich Budesonid für AIH-Patienten ohne Leberzirrhose als alternatives Steroid mit weniger systemischen Nebenwirkungen zugelassen. Abgesehen davon hat sich die initiale Erstlinientherapie der AIH in den letzten 40 Jahren nicht grundlegend verändert. Das Therapieziel der kompletten biochemischen Remission wird bei ca. 70-80% der Patienten erreicht. Bei hohen Rückfallraten trotz lang anhaltender biochemischer und histologischer Remission ist bei den meisten Patienten eine lebenslange Therapie notwendig. Bisherige Zweitlinientherapien beruhen vor allem auf retrospektiven Studienergebnissen und daher fehlen einheitliche Empfehlungen zur Zweitlinientherapie von den internationalen Fachgesellschaften. Ebenso ist keine Zweitlinientherapie von den Zulassungsbehörden wie FDA oder EMA zugelassen.

Schlüsselworte: (max. 5x)

Autoimmunhepatitis, Immunsuppression, Prednisolon, Azathioprin, Budesonid

Englischer Abstrakt

Background: Autoimmune hepatitis (AIH) is a rare disease with an increasing incidence, such as other autoimmune diseases, and has a detrimental natural disease course.

Aim: Description of the current knowledge regarding etiology, diagnostic and management of AIH.

Material and Methods: Summary of current national as well as international guidelines and highlighting recently published studies.

Results and Discussion: Beginning In the 1960s AIH therapy with predniso(lo)ne +/- azathioprine was the first drug therapy that evidently improved survival in a liver disease. Budesonide, an alternative topical steroid with less systemic side effects, was approved for AIH therapy in non-cirrhotic patients in 2011. Apart from this AIH therapy was not fundamentally changed within the last 40 years. Complete biochemical remission as aim of therapy can be achieved in approximately 70-80% of patients. Even after long lasting biochemical and histological remission high relapse rates are observed. Therefore, the majority of patients requires life-long immunosuppressive therapy. Currently used second line therapies are based on retrospective studies with limited numbers of patients; clear recommendations from international expert groups are lacking. These second line therapies are not approved by the regulatory authorities such as FDA or EMA.

Key words: (max. 5x)

Autoimmunhepatitis, immunosuppression, prednisolone, azathioprine, budesonide

Trailer

Die Autoimmunhepatitis (AIH) ist eine seltene immunvermittelte Erkrankung der Leber, die sich in allen Lebensabschnitten mit einem sehr variablen klinischen Bild, von asymptomatischen Zufallsbefunden erhöhter Leberenzyme bis hin zum akuten Leberversagen, manifestieren kann. Das Therapieansprechen auf die Steroid- und Azathioprin-basierte Standardtherapie ist überwiegend gut, sodass bei rechtzeitiger Diagnosestellung und adäquater Therapie in der Regel eine Progression der Lebererkrankung hin zur Leberzirrhose und deren Folgeerkrankungen verhindert werden kann.

Hauptteil:

Die AIH wurde erstmals in den 1950er Jahren als „lupoide Hepatitis“ bei jungen Frauen mit antinukleären Antikörpern (ANA) beschrieben. Nach der Entdeckung des Hepatitis C Virus wurde die Bezeichnung chronisch-aktive Hepatitis mehr und mehr durch die heutige Nomenklatur Autoimmunhepatitis (AIH) ersetzt .

Mit einer Inzidenz von ca. 1-3 pro 100.000 pro Jahr gehört die AIH zu den seltenen Erkrankungen, wobei eine aktuelle Studie aus Dänemark eine Verdopplung der Inzidenz in den letzten zwei bis drei Jahrzehnten beschreibt . Wie bei vielen Autoimmunerkrankungen sind auch bei der AIH überwiegend Frauen betroffen (3-4:1). Entgegen der Erstbeschreibung zeigt die AIH, bei Berücksichtigung von populationsbasierten Auswertungen, jedoch die höchste Inzidenz im mittleren bis fortgeschrittenen Erwachsenenalter zwischen dem 40 und 80 Lebensjahr .

Pathogenese

Die gängige Hypothese zur Pathophysiologie besagt, dass externe Auslöser in genetisch prädisponierten Individuen zu einem Bruch der Immuntoleranz in der Leber führen. Als stärkster genetischen Risikofaktor konnte neben dem weiblichen Geschlecht bisher nur der MHC Klasse II-Typ, HLA-DRB1*0301 und HLA-DRB1*0401, in großen Kohorten bestätigt werden . Als externe Noxen sind beispielsweise Infekte mit hepatotropen Viren, u.a. Hepatitis A-, Herpes- und Hepatitis E-Viren, oder Medikamente, u.a. wie Minocyclin, Nitrofurantoin aber auch Infliximab, beschrieben . Der genaue Auslöser bleibt im Einzelfall in der Regel ungeklärt, da die Latenzzeit zwischen dem Bruch der Toleranz und der klinischen Manifestation meist unklar bleibt.

Der lange angenommene Mangel an regulatorischen T-Zellen als möglicher Auslöser der AIH konnte zuletzt nicht bestätigt werden. Daneben wird ein Mangel von IL-2, das für regulatorische T-Zellen essentiell ist, in der entzündeten Leber vor und unter Therapie diskutiert. Wie andere organspezifische Autoimmunerkrankungen gilt die AIH als primär T-Zellvermittelte Erkrankung, wobei unklar bleibt, ob den hohen Autoantikörperkonzentrationen im Blut eine pathophysiologische Rolle zukommt oder ob sie ein Epiphänomen einer fehlgeleiteten Immunreaktion darstellen.

Klinisches Bild

Das klinische Bild der AIH bei der Erstmanifestation kann sehr variabel sein. Dabei reicht das Spektrum von asymptomatischen Zufallsbefunden erhöhter Aminotransferasen bei Routineuntersuchungen bis zu fulminanten Verläufen mit primär akutem Leberversagen. Es finden sich ähnliche Symptome wie bei anderen Hepatitiden bspw. Abgeschlagenheit, Oberbauchbeschwerden und ein Ikterus. Extrahepatische Manifestationen bspw. mit Gelenkbeschwerden sind auch keine Seltenheit. Ebenso finden sich bei bis zu 40% der AIH-Patienten auch anderen hepatische und extrahepatische Autoimmunerkrankungen, allem voran Thyreoiditiden, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Diabetes mellitus Typ 1 oder rheumatoide Arthritis. Die Verlaufsform der AIH ist primär chronisch, kann aber eine fluktuierende Symptomatik aufweisen. Daher findet sich eine Leberzirrhose bereits bei ca. einem Drittel der Patienten bei Diagnosestellung.

Ebenso kann bei bis zu 20% der AIH-Patienten eine Überlappung mit Autoimmunerkrankung der Gallenwege, wie der primär biliären Cholangitis (PBC),

der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) oder bei bis zu 50% der Kinder mit einer autoimmunen sklerosierenden Cholangitis, auftreten .

Diagnostik

Es gibt bei der AIH keine pathognomonischen Befunde (diese Stelle als Eye Catcher verwenden), sodass zur Diagnosestellung alle anderen, wahrscheinlicheren Ursachen ausgeschlossen werden müssen.

Typische Laborbefunde sind eine führende Erhöhung der ALT und AST, eine polyklonale Hypergammaglobulinämie mit Erhöhung der Immunglobulin G-Antikörperklasse (IgG). Wesentlich für die Diagnosestellung sind die deutlich erhöhten Autoantikörpertiter.

Anhand des Autoantikörperprofils kann die AIH in zwei Typen eingeteilt werden. Der sehr viel häufigere (90%) Typ 1 weist unspezifische Autoantikörper wie ANA, typischerweise mit einer homogenen Anfärbung von Zellkernen, und Anti-smooth muscle Antikörper (SMA) auf. Der seltenere (10%) Typ 2 tritt v.a. bei Kindern und Jugendlichen auf und ist durch leber- und krankheitspezifische Antikörpern wie liver kidney microsomal Antikörper (LKM), v.a. gegen das Leberenzyme Cytochrome P450 2D6 gerichtet (LKM-1), und liver cytosol Antikörper (LC-1) gegen die Forminino-transferase-Cyclodeaminase gekennzeichnet . Sind diese Autoantikörper bei entsprechendem klinischem Verdacht nicht nachweisbar, können weitere Autoantikörper wie pANCA oder die wenig sensitiven aber sehr AIH-spezifischen Antikörper gegen des soluble-liver antigen (SLA) helfen, die Diagnose der AIH zu sichern. Jedoch können bis zu 20% der AIH-Fälle auch zunächst negativ für die typischen Autoantikörper bleiben.

Zur serologischen Standarddiagnostik gehört die Abklärung von viralen Hepatitiden, einschließlich der Hepatitis A-E sowie hepatotroper Herpesviren wie bspw. Herpes simplex-, Varizella zoster-, Cytomegalie- und Epstein-Barr-Virus. Im Jugendalter gehören auch HHV6 und Parvovirus B19 zu wichtigen infektiologischen Differentialdiagnosen. Mittels Abdomenultraschall müssen vaskuläre Ursachen, wie bspw. arterielle Verschlüsse oder Thrombosen der Pfortader und Lebervenen, sowie strukturelle Ursachen, wie ein Gallenaufstau oder Leberraumforderungen ausgeschlossen werden.

Anamnestisch müssen die Einnahme von obligat und potentiell toxischen Substanzen, wie Alkohol, Medikamenten, Drogen, Nahrungsmittel und Nahrungsergänzungsprodukte abgefragt werden.

Ebenso müssen auch hereditäre und metabolische Ursache wie bspw. ein Alpha-1-Antitrypsinmangel, M. Wilson oder eine Hämochromatose berücksichtigt werden. Dabei treten bei der AIH häufig initial hohe Ferritinwerte mit erhöhten Transferrinsättigungen auf, die sich unter Therapie aber schnell normalisieren und mit einem guten Therapieansprechen assoziiert sind. Als Unterscheidung zur Hämochromatose findet sich bei der AIH jedoch keine exzessive Eisenablagerungen im Gewebe. Eine häufige Differenzialdiagnose ist die nicht-alkoholische Fettleberhepatitis (NAFLD), wobei aufgrund der zunehmenden Häufigkeit der NAFLD auch an eine AIH in einer ansonsten nicht entzündeten Fettleber gedacht werden muss.

Letztendlich kann die Diagnose der AIH nur mit einer Leberbiopsie beurteilt werden. Auch hier finden sich keine pathognomischen Befunde. Typisch sind lymphoplasmazelluläre portale Infiltrate mit einer Interfacehepatitis, Rosettierung von

Hepatozyten und die Emperipoese, d.h. der Aufnahme oder Umhüllung von Lymphozyten durch Hepatozyten bezeichnet .

Oft kann die Unterscheidung zu toxischen Hepatitiden schwierig sein, sodass nach Ausschluss einer infektiösen Genese auch eine probatorische Behandlung mit Steroiden versucht werden kann. Dabei spricht das prompte Ansprechen auf Steroide mit einem Rückfall nach Absetzen der Steroide für eine AIH und gegen eine toxische Genese. Dieses Charakteristikum fand auch Einzug in den originalen AIH-Score, der bei der klinischen Diagnosestellung helfen kann . Dabei ist der vereinfachte AIH-Score mit weniger Parametern im Alltag deutlich leichter anzuwenden .

- **Infobox: AIH Score Rechner im Internet:**

- Revised original score: bspw.
<http://gastro.liver.medicine.ufl.edu/hepatology/for-physicians/autoimmune-hepatitis-scoring-system/> (Cave: viele Internet-Rechner beinhalten bei den histologischen Kriterien eine falsche *entweder/oder* und nicht die richtige *sowohl als auch* Auswahlstrategie!)
- Simplified score: bspw. <https://www.mdcalc.com/simplified-autoimmune-hepatitis-aih-score>

Therapie

In den frühen 1970er Jahren wurde in drei wegweisenden kontrollierten Studien die heute immer noch gängige Standardtherapie der AIH etabliert . Dabei war die

Behandlung mit Prednisolon oder die Kombinationstherapie aus Prednisolon und Azathioprin der Monotherapie mit Azathioprin oder dem natürlichen Verlauf hinsichtlich der Abnahme der entzündlichen Aktivität in der Leber, der Verlangsamung der Leberfibrosierung und dem kurzfristige Gesamtüberleben der Patienten überlegen. Damit war die AIH die erste Lebererkrankung, für die eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch eine medikamentöse Therapie erreicht werden konnte . Wenig später konnte auch eine signifikante Verbesserung des Langzeitüberlebens der AIH-Patienten unter der Prednisolontherapie (medianes Überleben 12,2 Jahre) gegenüber dem natürlichen Krankheitsverlauf (medianes Überleben 3,3 Jahre) gezeigt werden . Auch wenn in diesen frühen Arbeiten noch keine Hepatitis C ausgeschlossen werden konnte, fanden sich anti-HCV-Antikörper in späteren Untersuchungen nur bei 4% der mutmaßlichen AIH-Patienten .

Dabei traten unter der Therapie mit fixer Prednisolondosis mehr Nebenwirkungen auf als unter der Kombinationstherapie aus Prednisolon und Azathioprin oder der Prednisolon-Monotherapie mit einem Dosisreduktionsschema . Nach erfolgreicher Induktion einer kompletten Remission mit Prednisolon +/- Azathioprin, konnte die Remissionserhaltungstherapie auch mit einer Azathioprinmonotherapie, in der gegenüber der Kombinationstherapie erhöhter Dosis von 2mg/kg KG/Tag, aufrechterhalten werden. Dabei kam es zu einem Rückgang von steroidbedingten Nebenwirkungen .

In der letzten randomisierten und kontrollierten Studie zur Therapie der AIH konnte gezeigt werden, dass Budesonid, als alternatives Steroid mit hohem First-pass-Effekt in der Leber, in Kombination mit Azathioprin der Kombination aus Prednisolon und Azathioprin bezüglich der Remissionsinduktion mindestens gleichwertig ist, aber deutlich geringe systemische Steroidnebenwirkungen aufweist . Aufgrund des

Risikos von schweren Nebenwirkungen wie thrombembolischen Ereignissen und dem reduzierten First-pass-Effekt bei zirrhotisch bedingten Umgehungskreisläufen sollte Budesonid nur in Patienten ohne Leberzirrhose eingesetzt werden. In einer aktuellen retrospektiven monozentrischen Studie konnte gezeigt werden, dass sich die Knochendichte unter Langzeitanwendung von Budesonid nur selten weiter verschlechtert. In dieser Studie konnte mit Budesonid die langfristige Rate biochemischer Remission auch in schwierig zu behandelnden nicht-zirrhotischen Patienten mit Steroidabhängigkeit oder steroidbedingten Nebenwirkungen auf ca. 40% verdoppelt werden.

Das praktische Vorgehen bei der AIH-Therapie ist in Abbildung 1 und Tabelle 1 zusammengefasst. Die Wahl bzgl. einer initialen Prednisolonmonotherapie oder einer primären Kombinationstherapie kann bspw. an der Zuverlässigkeit der AIH-Diagnose und den zu erwartenden Nebenwirkungen getroffen werden. Bei unsicherer Diagnose kann das Ansprechen auf eine Prednisolonmonotherapie und ein möglicher Rückfall nach deren Ende als zusätzliches Diagnosekriterium abgewartet werden. Bei einer sicheren Diagnose und zu erwartend hoher Intoleranz der Steroidtherapie kann eine primäre Kombinationstherapie bevorzugt werden. Ebenso kann Azathioprin im Verlauf des Prednisolon-Reduktionsschemas verzögert hinzugenommen werden.

Abbildung 1: Flussdiagramm zum differenzierten Vorgehen bei der AIH.

Tabelle 1: Standardtherapie der AIH.

	Monotherapie	Kombinationstherapie		
	Prednisolon (mg / Tag)	Steroid		Azathioprin (mg / kg KG / Tag)
		Prednisolon (mg / Tag)	Budesonide in Patienten ohne Zirrhose (mg / Tag)	
Woche 1	60	30	9	1-2
Woche 2	40	20	9	1-2
Woche 3	30	15	6	1-2
Erhaltungstherapie	≤ 20	≤ 10	≤ 6	1-2

Therapieziel ist die Normalisierung der ALT, AST und IgG/γ-Globuline (diese Stelle als Eye Catcher verwenden). Die histologische Remission (modified hepatitis activity index (mHAI)≤3) kann mit mehreren Monaten Verzögerung auftreten, wird aber oft auch nicht erreicht. Bleibt die histologische Remission aus, war eine anhaltende histologische Krankheitsaktivität (hepatitis activity index ≥4) trotz

biochemischer Remission in einer retrospektiven monozentrischen Studie aus England mit einem schlechteren Langzeitüberleben assoziiert . Diese Daten sind in den aktuell gültigen Leitlinien noch nicht berücksichtigt, da Bestätigungen von anderen Zentren noch ausstehen. Dahingehend ist die transiente Elastographie unter Therapie nur geeignet die Fibrosierung nicht jedoch die anhaltende entzündliche Aktivität zu messen . Damit fehlen nicht-invasive Methoden, die anhaltende histologische Aktivität in der Leber zu beurteilen.

Nach mindestens 2 jähriger biochemischer Remission kann ein Auslassversuch der immunsuppressiven Therapie diskutiert werden, auch wenn die Rückfallrate generell und besonders bei der AIH Typ 2 hoch ist . Mittels einer Leberbiopsie kann versucht werden, das Risiko eines Rückfalls weiter abzuschätzen. Dabei ist eine anhaltende histologische Krankheitsaktivität ($\text{HAI} \geq 4$ und insbesondere die Interface hepatitis) mit einem höheren Rückfallrisiko assoziiert .

Der Therapieauslassversuch sollte stufenweise über ca. 6 Wochen unter Überwachung der Leberwerte erfolgen. Ein Rückfall ist durch den Wiederanstieg der AST bzw. des IgG auf das drei- bzw. zweifache der oberen Norm definiert und sollte mit der erneuten Induktionstherapie behandelt werden .

Unter der immunsuppressiven Therapie sollte eine Überwachung von steroidbedingten Nebenwirkungen, die sich bei bis zu 80% der Patienten finden, erfolgen. Dazu zählt auch eine Osteoporoseprophylaxe bei langfristiger systemischer Steroidtherapie in Dosierungen über 5 mg Prednisolon pro Tag oder bei Risikopatienten . Die aktuellen AIH-Leitlinien empfehlen dahingehend eine Knochendichtemessung bei Therapiebeginn . Unter Azathioprin treten bei bis zu 50% der Patienten vor allem Blutbildveränderungen und eine Hepatotoxizität auf.

Daneben sind die vom der STIKO des RKI empfohlenen Impfungen für chronisch (Leber)kranke und/oder immunsupprimierte Patienten, wie Hepatitis B, Influenza, Pneumokokken, oder Varizellenimpfungen bei Seronegativität vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie zu berücksichtigen .

Bei AIH-Patienten mit einer Leberzirrhose sollte aufgrund der erhöhten Inzidenz von hepatozellulären Karzinomen ebenfalls halbjährlich eine Früherkennung mindestens mit einer Abdomensonographie vorgenommen werden. Unter Langzeitimmunsuppression ist auch das Risiko für extrahepatische Malignome erhöht, sodass bspw. Hautkrebs-Vorsorgeuntersuchung empfohlen werden .

Besondere Situationen in der Therapie der AIH.

Das Therapieansprechen der AIH auf die o.g. evidenzbasierte Standardtherapie ist mit Raten der biochemischen Remission von ca. 70-80% gut, wobei bei den Berichten der Literatur immer darauf geachtet werden muss, ob sich die Ergebnisse auf die alte Definition der Remission mit $ALT < 2$ fachen der oberen Normgrenze oder die neue Definition mit normalen ALT- und IgG/ γ -Globulin-Werten beziehen. Für alle Fälle, in denen die biochemische Remission unter Ausreizen der therapeutischen Dosierungen nicht erreicht wird, sollte daher die Diagnose kritisch hinterfragt und eine Anbindung an ein spezialisiertes Zentrum erwogen werden. Bei Anhalt für ein beginnendes Leberversagen (akut, akut auf chronisch als auch chronisch) sollte umgehend die Anbindung an ein Transplantationszentrum erfolgen. Dabei ist in nur bei 4% der Lebertransplantationen die AIH die zugrunde liegende Erkrankung.

Die Datenlage für alternative Therapieregime ist bisher beschränkt auf retrospektive Studien. Alternative Präparate sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Bei Intoleranz

von Azathioprin wird eine Therapie mit einem alternativen Antimetaboliten wie Mycophenolat-Mofetil oder 6-Mercaptopurin empfohlen. Bei unzureichendem Therapieansprechen gibt es von den internationalen Fachgremien bisher keine einheitliche Empfehlung zur Zweitlinientherapie. Aktuell ist die erste randomisierte multizentrische Placebo-kontrollierte Studie zur Zweitlinientherapie bei der AIH mit einem Antikörper (VAY736) gegen den BAFF-Rezeptor auf B-Zellen in Planung (AMBER-Studie: NCT03217422).

Tabelle 2: Zweitlinientherapie bei der AIH.

Intoleranz	Unzureichendes Therapieansprechen
Antimetabolite Mycophenolat-Mofetil 6-Mercaptopurin	Methotrexat
	Calcineurininhibitoren Ciclosporin A Tacrolimus
	mTOR-Inhibitoren Sirolimus Everolimus
	Biological Anti-TNFα (Infliximab) Anti-CD20 (Rituximab)

Bei Überlappungssyndromen mit der PBC und der PSC ist eine zusätzliche Therapie mit Ursodesoxycholsäure zu empfehlen .

Da überwiegend Frauen auch im gebärfähigen Alter betroffen sind, ist wichtig zu darauf hinzuweisen, dass **die AIH keine Kontraindikation für eine Schwangerschaft ist (diese Stelle als Eye Catcher verwenden)**. Eine gründliche Evaluation und Planung sollte im Voraus an Zentren mit entsprechender Erfahrung erfolgen. Es handelt sich jedoch um Risikoschwangerschaften.

Fazit für die Praxis (max. 1000 Zeichen): Kernaussagen und konkrete Handlungsanweisungen

- Die AIH ist als Differenzialdiagnose bei allen unklaren Hepatitiden zu berücksichtigen.
- Die Diagnosestellung beruht aufgrund fehlender pathognomonischer Befunden auf dem Ausschluss wahrscheinlicherer Lebererkrankungen.
- Die Standardtherapie aus Prednisolon +/- Azathioprin verbessert langfristig das Überleben der Patienten.
- Alle eingesetzten Zweitlinientherapien basieren überwiegend auf retrospektiven Studien. Bisher ist keine Zweitlinientherapie von den Behörden wie FDA oder EMA für die AIH zugelassen worden.
- Das Therapieziel ist eine komplette Normalisierung von ALT, AST, IgG/γ-Globulinen und des histologischen Befundes.
- Trotz des guten Therapieansprechens sind die meisten Patienten auf eine lebenslange Erhaltungstherapie angewiesen.
- Zur guten medizinischen Versorgung der AIH gehören auch Schutzimpfungen entsprechend der STIKO-Empfehlungen, die Osteoporoseprophylaxe unter Prednisolonmedikation >5mg/d, eine Tumorfrüherkennung und eine Beratung bei der Familienplanung.

Einhaltung ethischer Richtlinien/Interessenkonflikt

R.T. erhielt Vortragshonorare von der Falk Foundation GmbH, MSD und Abbvie. Daneben erhielt er Kongressreiseunterstützung durch Astellas und einen von Astellas gesponsorten Forschungspreis.

M.P.M. erhielt und erhält Vertragshonorare der Falk Foundation GmbH und von Novartis sowie Reisekostenerstattungen.

Literatur (max. 30 Referenzen)

1. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB et al. (1999) International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 31:929-938
2. Anonymous DVO Leitlinie Osteoporose 2014
3. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM et al. (2011) Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 54:374-385
4. Chen YY, Jeffery HC, Hunter S et al. (2016) Human intrahepatic tregs are functional, require IL-2 from effector cells for survival and are susceptible to fas ligand mediated apoptosis. *Hepatology*
5. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S (1971) Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 40:159-185
6. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ et al. (1993) Evidence against hepatitis viruses as important causes of severe autoimmune hepatitis in the United States. *J Hepatol* 18:342-352
7. Czaja AJ, Manns MP (2010) Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 139:58-72 e54
8. De Boer YS, Van Gerven NM, Zwiers A et al. (2014) Genome-wide association study identifies variants associated with autoimmune hepatitis type 1. *Gastroenterology* 147:443-452 e445
9. Deutsche Gesellschaft Fur Gastroenterologie V-US, Deutsche Gesellschaft Fur Innere M, Deutsche MCCUV et al. (2017) [Practice guideline autoimmune liver diseases - AWMF-Reg. No. 021-27]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 55:1135-1226
10. Dhaliwal HK, Hoeroldt BS, Dube AK et al. (2015) Long-Term Prognostic Significance of Persisting Histological Activity Despite Biochemical Remission in Autoimmune Hepatitis. *The American journal of gastroenterology* 110:993-999
11. Diestelhorst J, Junge N, Jonigk D et al. (2017) Baseline IL-2 and the AIH score can predict the response to standard therapy in paediatric autoimmune hepatitis. *Sci Rep zur Publikation angenommen*
12. Diestelhorst J, Junge N, Schlue J et al. (2017) Pediatric autoimmune hepatitis shows a disproportionate decline of regulatory T cells in the liver and of IL-2 in the blood of patients undergoing therapy. *PloS one* 12:e0181107
13. European Association for the Study of The L (2015) EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 63:971-1004
14. Gronbaek L, Vilstrup H, Jepsen P (2014) Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* 60:612-617
15. Hartl J, Denzer U, Ehlken H et al. (2016) Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis. *J Hepatol* 65:769-775
16. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ et al. (2008) Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 48:169-176
17. Johnson PJ, Mcfarlane IG, Williams R (1995) Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 333:958-963
18. Kirk AP, Jain S, Pocock S et al. (1980) Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut* 21:78-83
19. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD et al. (2010) Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 51:2193-2213

20. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W et al. (2010) Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 139:1198-1206
21. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R (1973) Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1:735-737
22. Peiseler M, Liebscher T, Sebode M et al. (2017) Efficacy and Limitations of Budesonide as a Second-Line Treatment for Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*
23. Rki (2017) *Epidemiologisches Bulletin*. 34
24. Stellon AJ, Keating JJ, Johnson PJ et al. (1988) Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with azathioprine after corticosteroid withdrawal. *Hepatology* 8:781-784
25. Summerskill WH, Korman MG, Ammon HV et al. (1975) Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut* 16:876-883
26. Taubert R, Hardtke-Wolenski M, Noyan F et al. (2017) Hyperferritinemia and hypergammaglobulinemia predict the treatment response to standard therapy in autoimmune hepatitis. *PloS one* 12:e0179074
27. Van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI et al. (2013) Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol* 58:141-147
28. Webb GJ, Hirschfield GM, Krawitt EL et al. (2017) Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Hepatitis. *Annual review of pathology*