

Autoimmunhepatitis



H. Bantel
Medizinische Hochschule Hannover



Herausgeber

FALK FOUNDATION e.V.



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

Fax: 07 61/15 14-321

E-Mail: literaturservice@falkfoundation.de
www.falkfoundation.de

© 2013 Falk Foundation e.V.
Alle Rechte vorbehalten.

1. Auflage 2013

Autoimmunhepatitis

Einleitung	4
Klinisches Bild	6
Diagnostik	8
Therapie	12
Therapiedauer	16
Häufig gestellte Fragen	18
Literaturverzeichnis	24

Einleitung

Autoimmunerkrankungen werden durch eine Überreaktion des Immunsystems gegen körpereigenes Gewebe verursacht. Bei der Autoimmunhepatitis (AIH) werden die Leberzellen vom Immunsystem nicht mehr als „körpereigen“, sondern als „körperfremd“ angesehen und deshalb bekämpft. Die Folge ist eine chronische Entzündung der Leber. Diese kann im Verlauf zum bindegewebigen Umbau (Fibrose) bis hin zur Zirrhose (Endstadium des bindegewebigen Umbaus) der Leber führen.

Warum es bei Autoimmunerkrankungen zu einer Reaktion gegen körpereigene Strukturen kommt, ist bislang nicht vollständig verstanden. Es wird vermutet, dass dabei mehrere Faktoren eine Rolle spielen. Neben angeborenen (genetischen) Faktoren werden Infektionen mit Viren oder Bakterien sowie eine Fehlregulation von bestimmten, das Immunsystem beeinflussenden Eiweißstoffen (Zytokinen) und weißen Blutkörperchen (Lymphozyten) diskutiert. Es wird davon ausgegangen, dass für die Ausbildung der Autoimmunhepatitis mehrere verschiedene Faktoren zusammenkommen müssen.

Die Autoimmunhepatitis ist eine seltene Krankheit. Die Zahl der Neuerkrankungen liegt in europäischen Staaten bei 0,1–1,9 pro 100.000 Einwohner, die Krankheitshäufigkeit wird mit 2,2–17 pro 100.000 Einwohner angegeben [1]. Für ein Land der Größe Deutschlands wären dies jährlich bis zu etwa 1500 Neuerkrankungen bei einer Gesamthäufigkeit von bis zu etwa 13.000 Patienten.

Die AIH kann in jedem Lebensalter auftreten und betrifft überwiegend Frauen. Ein gleichzeitiges Auftreten der AIH mit weiteren Autoimmunerkrankungen der Leber wie der primär biliären Zirrhose (PBC) oder der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC), bei denen das Immunsystem vorwiegend die Gallenwege angreift, wird in bis zu 6–13% der Fälle beobachtet [2–3].

Die Autoimmunhepatitis kann auch in Kombination mit weiteren, nicht nur die Leber betreffenden Autoimmunerkrankungen auftreten. Ein gleichzeitiges Auftreten der AIH mit Autoimmunerkrankungen im Darm (Colitis ulcerosa, Zöliakie), in der Schilddrüse (Hashimoto-Thyreopathie), in der Bauchspeicheldrüse (Diabetes mellitus Typ 1) oder in den Gelenken (rheumatoide Arthritis) ist möglich [4].

Klinisches Bild

Das Beschwerdebild der AIH ist unspezifisch und unterscheidet sich nicht von anderen entzündlichen Lebererkrankungen. Zu den Symptomen zählen Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsminde- rung sowie ein Druckgefühl oder -schmerz im rechten Oberbauch. Des Weiteren kann es zu einer Gelbfärbung von Haut und Schleimhäuten sowie der Bindehaut der Augen (Gelbsucht/Ikterus) kommen, was auf eine erhöhte Konzentration von Bili- rubin, dem Abbauprodukt des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin, zurückzuführen ist. Zusätzlich kön- nen der Stuhl entfärbt bzw. lehmfarben und der Urin sehr dunkel erscheinen. Die Gelbsucht kann mit Juckreiz einhergehen.

Eine fortbestehende Entzündung der Leber kann zum Leberumbau führen. Dabei wird gesundes Lebergewebe durch Bindegewebe („Narbgewebe“, Fibrose) ersetzt. Wenn die Autoimmunhepatitis nicht ausreichend therapiert bzw. zu spät entdeckt wird, kann diese nach mehrjährigem Verlauf im Endstadium des Leberumbaus, der Leberzirrhose, münden. Die Leberzirrhose geht mit einem Verlust der Leberfunktion einher. Dadurch wird beispielsweise die Blutgerinnung beeinträchtigt. Eine solche Beeinträchtigung führt zu längerer Blutung nach Verletzung bzw. zur schnelleren Ausbildung von „blauen Flecken“ der Haut. Durch die eingeschränkte Entgiftungsfunktion kann es zu Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie zu zunehmender Müdigkeit und Schläfrigkeit kommen.

Zu den Zeichen einer Leberzirrhose zählen auch eine verminderte Körperbehaarung, rote Handballen, Gelbfärbung von Haut und Augen sowie das Auftreten von Gefäßspinnen der Haut, d. h. von punktierten Knötchen, aus denen sich spinnennetzartig kleine Gefäße nach außen ziehen. Eine weitere Folge der Leberzirrhose kann die Entstehung von Bauchwasser (Aszites) sein, das sich durch Bakterien entzündet und mit einer Bauchfellentzündung (spontan bakterielle Peritonitis) einhergehen kann. Die Leberzirrhose verursacht einen hohen Widerstand für den Blutfluss durch die Leber. Es können deshalb Umgehungskreisläufe für den Blutfluss entstehen, die zur Ausbildung von Krampfadern in der Speiseröhre (Ösophagusvarizen) führen können. Aus diesen kann im Verlauf eine lebensbedrohliche Blutung entstehen.

Im Anfangsstadium der chronischen Leberentzündung können Patienten auch komplett beschwerdefrei sein. In diesem Stadium wird die Autoimmunhepatitis häufig im Rahmen der Abklärung zufällig bei einer Routineuntersuchung nachgewiesener erhöhter Leberwerte diagnostiziert.

Diagnostik

Zu den Blutwerten, die eine Entzündung und eine damit verbundene Schädigung der Leber anzeigen, zählen die Transaminasen. Dies sind bestimmte Enzyme, die in Leberzellen vorkommen und deren Wert im Blut ansteigt, wenn diese Zellen geschädigt werden. Dazu gehören die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT). Eine wiederholt nachgewiesene Erhöhung der Transaminasen lässt noch nicht auf eine bestimmte Lebererkrankung schließen, sondern sollte zu weiterer Diagnostik veranlassen, um Art und Ursachen der Lebererkrankung(en) abzuklären.

Neben der Transaminasenerhöhung können bei der Autoimmunhepatitis bestimmte Autoantikörper, also Antikörper, die gegen das eigene Körpergewebe gerichtet sind wie das Zellkern-Antigen (ANA), das Glatte-Muskulatur-Antigen (SMA), das Leber-Nieren-Mikrosom (LKM-1) oder das lösliche Leberprotein (SLA/LP), nachgewiesen werden [5–7]. Der Nachweis dieser Autoantikörper wird zur Beurteilung des Vorliegens einer AIH (Diagnosesicherung) herangezogen.

Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass Autoantikörper wie ANA oder LKM-1 auch bei anderen Erkrankungen, wie z. B. bei einer Viruserkrankung der Leber, nachweisbar sind [7]. Die Höhe der Autoantikörperspiegel im Blut steht zudem nicht im Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität der AIH. Eine Bestimmung der Autoantikörper nach der Diagnose einer AIH im weiteren Verlauf der Erkrankung ist deshalb nicht notwendig.

Eine erhöhte Aktivität des Immunsystems, wie sie bei Patienten mit AIH vorgefunden wird, spiegelt sich in einer Erhöhung des Immunglobulin G (IgG) im Blut wider. Dieser Marker dient deshalb nicht nur der Diagnosesicherung, sondern wird zusammen mit den Transaminasen zur Beurteilung der Krankheitsaktivität herangezogen [7]. Die Transaminasen und das IgG werden deshalb im Verlauf der Erkrankung wiederholt bestimmt. Dadurch kann auch das Ansprechen auf eine Therapie beurteilt werden.

Zur Diagnosesicherung der Autoimmunhepatitis werden neben den genannten Markern im Blut auch bestimmte Merkmale im Lebergewebe herangezogen [6–7]. Es wird deshalb in der Regel zu einer Leberbiopsie geraten. Hierzu wird unter Ultraschallkontrolle mit einer Hohlnadel in die Leber gestochen und eine kleine Gewebeprobe entnommen (*Abb. 1*).

Unter Ultraschallkontrolle wird nach lokaler Betäubung mit einer dünnen Hohlneedle in die Leber gestochen und eine kleine Gewebeprobe entnommen.

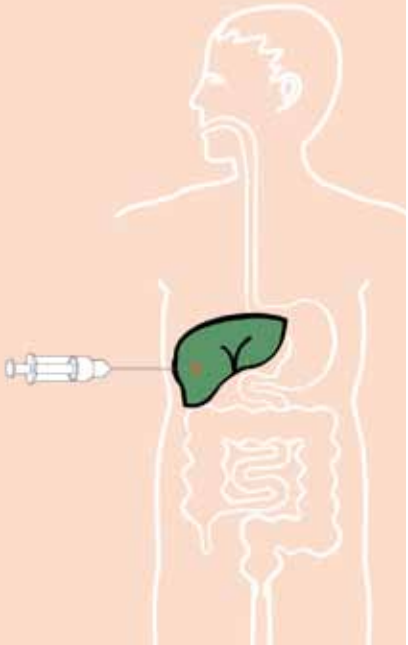
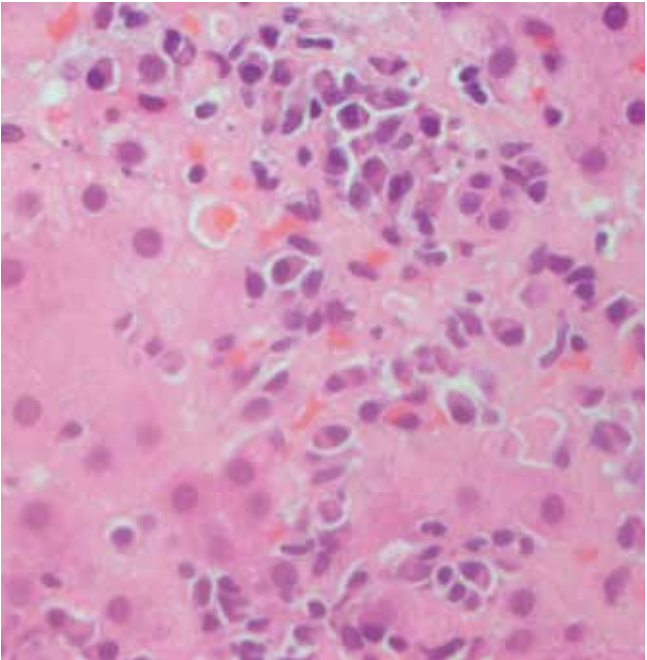


Abb. 1:
Leberbiopsie

Die im Lebergewebe erhobenen Befunde dienen nicht nur der Bestätigung einer Autoimmunhepatitis, sondern auch der Abgrenzung gegenüber anderen Lebererkrankungen, die zum Teil auch mit einer Erhöhung der bei AIH im Blut nachweisbaren Marker einhergehen können. Die Lebergewebeprobeentnahme kann des Weiteren zur Beurteilung der im Gewebe vorliegenden (histologischen) Krankheitsaktivität und des Leberumbaus herangezogen werden (Abb. 2). Durch die Untersuchung des Lebergewebes können auch Aussagen zum gleichzeitigen Vorliegen anderer autoimmuner Lebererkrankungen wie der primär biliären Zirrhose (PBC) oder der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) gemacht werden.



*Abb. 2:
Mikroskopisches Bild einer Lebergewebeprobe eines
Patienten mit AIH mit vermehrten Plasmazellen als Ausdruck
einer Entzündungsaktivität, 400-fache Vergrößerung
(aus dem Institut für Pathologie der Medizinischen
Hochschule Hannover)*

Zur Diagnosesicherung einer Autoimmunhepatitis müssen ergänzend andere Ursachen der Leberschädigung, wie insbesondere eine Virushepatitis, durch entsprechende Nachweisverfahren ausgeschlossen werden.

Therapie

Das Ziel der Therapie ist eine Eindämmung der Leberentzündung und damit eine Normalisierung der AIH-bedingten Veränderungen im Blut (erhöhte Werte für Transaminasen und IgG) und im Lebergewebe. Dies wird durch Medikamente, die die erhöhte Aktivität des Immunsystems unterdrücken (Immunsuppressiva), erreicht.

Die Einleitung der Therapie erfolgt mit einem Kortisonpräparat wie dem Predniso(lo)n (in einer Dosierung von 60 mg pro Tag) [7]. Bei gleichzeitigem Einsatz von Azathioprin (häufig 50 mg pro Tag), einem weiteren immunsuppressiven Medikament, kann mit einer geringeren Kortisondosis (30 mg pro Tag) begonnen werden [7].

Auf diesem Weg können unerwünschte Kortisonwirkungen wie eine Entgleisung des Blutzuckers oder des Blutdrucks sowie ein Abbau der Knochensubstanz (Osteopenie) oder ein Anstieg des Augeninnendrucks (Glaukom) teilweise vermieden werden. Die Kortisondosis wird nachfolgend entsprechend dem Verlauf der Transaminasen und des IgG wöchentlich stufenweise reduziert, wobei in der Regel bereits ab der zweiten Therapiewoche mit der Reduzierung begonnen werden kann. Die Mehrzahl der Patienten zeigt in den ersten beiden Therapiewochen eine deutliche Verbesserung der Transaminasen und des IgG-Werts. Das Ansprechen auf eine Kortisontherapie wird als weiteres Kriterium zur Diagnosesicherung der Autoimmunhepatitis gewertet [6]. Nach Normalisierung der Transaminasen und des IgG wird die immunsuppressive Erhaltungstherapie in der Regel mit Azathioprin allein fortgesetzt.

Predniso(lo)n

Vollmondgesicht
Stammfettsucht
Leberverfettung
Blutzuckeranstieg
Bluthochdruck
Störung der Psyche
Knochenabbau
Anstieg des
Augeninnendrucks
Augenlinsentrübung

Azathioprin

Abfall der weißen
Blutkörperchen
Abfall des roten
Blutfarbstoffs (Blutarmut)
Bauchspeicheldrüsen-
entzündung
Anstieg der Leberwerte
(Leberschädigung)
Übelkeit, Erbrechen

*Tab. 1:
Mögliche Nebenwirkungen der Standardtherapie
der Autoimmunhepatitis*

Im Hinblick auf die kortisonspezifischen Nebenwirkungen wurde nun ein neuer Kortisonwirkstoff (= Budesonid) für die Behandlung der AIH zugelassen. Budesonid wird im Gegensatz zu Prednison und Prednisolon zu über 90% direkt in der Leber abgebaut und zeichnet sich dadurch einerseits durch eine hohe lokale Wirksamkeit in der Leber und andererseits durch eine nur geringe Kortisonbelastung im Körperkreislauf aus (Abb. 3).

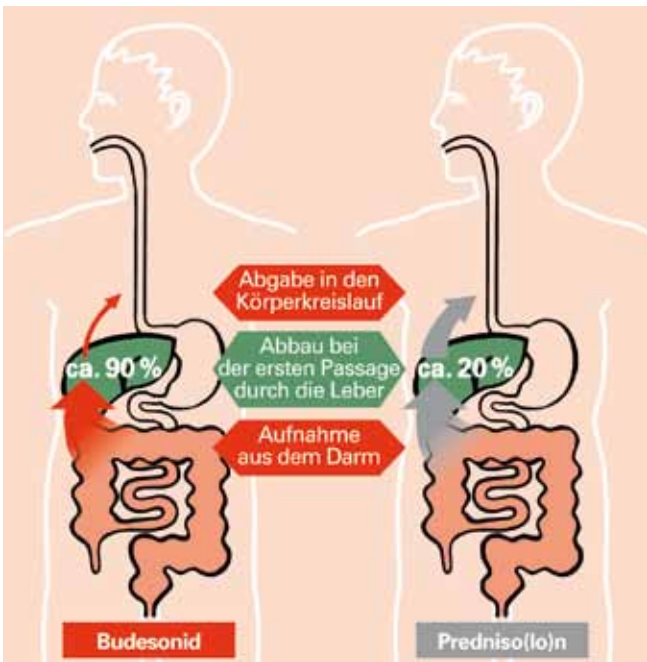


Abb. 3:
Budesonid und Predniso(lo)n werden über den Darm aufgenommen und über den Blutkreislauf zur Leber transportiert. Im Gegensatz zu Predniso(lo)n wird Budesonid dort zum größten Teil bei der ersten Passage abgebaut und entfaltet deshalb überwiegend seine Wirkung in der Leber und weniger in anderen Organen. Dadurch kommt es seltener zu Nebenwirkungen mit Budesonid im Vergleich zu Predniso(lo)n.

Daher führt Budesonid im Vergleich zu klassischen Kortisonpräparaten deutlich seltener zu Nebenwirkungen. Diese positive Eigenschaft wurde in einer großen europaweiten Studie an über 200 Patienten mit neu diagnostizierter AIH oder akutem Entzündungsschub einer bekannten AIH ohne Leberzirrhose bestätigt [8]. Unter Budesonid kam es zu weniger kortisonbedingten Nebenwirkungen als unter Prednison.

Damit gilt Budesonid, das überwiegend lokal in der Leber wirkt, als vielversprechende Alternative zur Therapie eines Entzündungsschubs bei Autoimmunhepatitis ohne Leberzirrhose. Budesonid wird dreimal täglich in Form einer 3-mg-Kapsel eingenommen und die Dosis entsprechend des Verlaufs der Transaminasen stufenweise reduziert.

Nach Normalisierung der Transaminasen kann Budesonid auch niedriger dosiert in der Erhaltungstherapie eingesetzt werden. Es ist allerdings zu beachten, dass der Abbau von Budesonid in der Leber bei bereits bestehender Leberzirrhose deutlich reduziert und dann vermehrt mit kortisonbedingten Nebenwirkungen zu rechnen ist. Der Einsatz von Budesonid beim Vorliegen einer Leberzirrhose wird deshalb nicht empfohlen.

Therapiedauer

Aufgrund des individuellen Ansprechens der Patienten gibt es keine festgelegte Therapiedauer. Die Erhaltungstherapie sollte nach erzielter Normalisierung der Transaminasen für mindestens 2 Jahre fortgeführt werden [4,7]. Erweisen sich in diesem Zeitraum die Leberwerte wiederholt als unauffällig, wird in der Regel zur Durchführung einer Leberbiopsie vor Beendigung der immunsuppressiven Therapie geraten, um einen vollständigen Rückgang der Entzündungsaktivität auch im Lebergewebe zu dokumentieren.

Bei fehlender Entzündungsaktivität im Lebergewebe und bei im Normbereich liegenden Transaminasen kann eine Beendigung der Therapie unter engmaschiger Kontrolle der Leberwerte angestrebt werden. Bei diesen Patienten wurde eine deutlich geringere Rückfallquote beobachtet, während bei Patienten mit noch bestehender Entzündungsaktivität im Lebergewebe eine höhere Rückfallquote nach Beendigung der Therapie verzeichnet wurde [4, 9–11].

Bei Patienten mit bestehender Leberzirrhose kann ein Entzündungsschub zur Verschlechterung der Leberfunktion mit Ausbildung oben genannter Komplikationen führen. Bei diesen Patienten sollte deshalb Zurückhaltung gegenüber einer Beendigung der immunsuppressiven Therapie geübt werden.

Häufig gestellte Fragen

Ist die Autoimmunhepatitis vererbbar?

Welche Risiken bestehen bei einer Schwangerschaft?

Gibt es alternative Medikamente bei Unverträglichkeit oder unzureichender Wirksamkeit der Standardtherapie?

Besteht bei Autoimmunhepatitis ein erhöhtes Risiko Leberkrebs zu entwickeln?

Kann die Autoimmunhepatitis durch Ernährung oder Lebensführung beeinflusst werden?

Ist die Autoimmunhepatitis vererbbar?

Die Autoimmunhepatitis (AIH) ist keine Erkrankung mit klassischem Vererbungsmuster. Allerdings spielt bei der AIH – wie auch bei anderen Autoimmunerkrankungen – eine das Erbgut betreffende (genetische) Veranlagung eine Rolle, die mit bestimmten genetischen Merkmalen einhergeht [12]. Genetische Faktoren scheinen dabei auch einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung zu haben.

Welche Risiken bestehen bei einer Schwangerschaft?

Die meisten Patientinnen entwickeln während der Schwangerschaft auch ohne Therapie keinen akuten Schub. Allerdings ist das Risiko einen Entzündungsschub nach der Entbindung zu entwickeln, ohne Therapie deutlich erhöht und kann in etwa 50% der Fälle verzeichnet werden [13].

Eine Therapie mit Kortison (Predniso[lo]n) wird während der Schwangerschaft als unbedenklich erachtet, wenngleich dies zu einem geringeren Geburtsgewicht führen kann [14].

Azathioprin zeigte im Tierversuch ein erhöhtes Risiko für eine embryoschädigende Wirkung [15]. Diese Beobachtung konnte aber bislang bei Patientinnen, die in der Schwangerschaft mit Azathioprin behandelt wurden, nicht bestätigt werden [13, 16, 17]. Ein geringes Restrisiko für das Ungeborene ist jedoch unter der Behandlung mit Azathioprin während der Schwangerschaft nicht auszuschließen.

Die Therapie während einer Schwangerschaft sollte unter Berücksichtigung des individuellen Verlaufs vor der Schwangerschaft mit Azathioprin bzw. Kortison in der jeweils geringsten notwendigen Dosierung zur

Unterdrückung der Entzündungsaktivität der AIH fortgeführt werden [18]. Die Rate an Todgeburten oder kindlichen Missbildungen scheint bei AIH gegenüber der Normalbevölkerung nicht erhöht zu sein [19].

Ein erhöhtes Risiko für Komplikationen betrifft vor allem Schwangere mit einer Krankheitsaktivität der AIH während des Jahres vor der Schwangerschaft oder mit bestehender Leberzirrhose. Eine Leberzirrhose der Schwangeren erhöht auch das kindliche Risiko für Komplikationen vor und nach der Geburt [20]. Insbesondere schwangeren Patientinnen mit fortgeschrittener Lebererkrankung wird eine engmaschige Verlaufsbeurteilung und Mitbetreuung in einem Zentrum mit entsprechender Erfahrung empfohlen.

Gibt es alternative Medikamente bei Unverträglichkeit oder unzureichender Wirksamkeit der Standardtherapie?

Wird unter oben genannter Erhaltungstherapie auch unter Dosiserhöhung keine ausreichende Unterdrückung der Entzündung erzielt, kann zunächst der Einsatz von weiteren, bisher jedoch für die Behandlung der AIH nicht zugelassenen immunsuppressiven Medikamenten erwogen werden („off-label use“). Dies betrifft bis zu 5–10% der Patienten und weitere 5% weisen eine Unverträglichkeit der Standardtherapie auf [18, 21–23]. Für diese Patienten stehen einige alternative Medikamente zur Verfügung, die in kleineren Patientengruppen ermutigende Ergebnisse erzielt haben. Hierzu zählen vor allem Mycophenolat-Mofetil [24–26], Ciclosporin [27–29] und Tacrolimus [30, 31]. Der Einsatz dieser Medikamente bei AIH sollte jedoch in Absprache mit einem hepatologischen Zentrum erfolgen.

Besteht bei Autoimmunhepatitis ein erhöhtes Risiko Leberkrebs zu entwickeln?

Das hepatozelluläre Karzinom (Leberkrebs, HCC) stellt eine gefürchtete Komplikation der Leberzirrhose dar. In einer Studie mit über 240 AIH-Patienten entwickelten 6% dieser Patienten im Verlauf der Erkrankung ein hepatozelluläres Karzinom. Neben einer länger (mindestens 10 Jahre) bestehenden Leberzirrhose konnten unter anderem das männliche Geschlecht sowie ein fehlendes Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie als weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms identifiziert werden [32, 33]. Deshalb sollte insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose eine regelmäßige Vorsorgeuntersuchung zum Ausschluss eines hepatozellulären Karzinoms erfolgen [18]. Nehmen zusätzliche Faktoren, wie z. B. Übergewicht oder Alkoholmissbrauch, Einfluss auf eine AIH-bedingte Leberschädigung, sind das Risiko der Entwicklung einer Leberzirrhose und damit auch das Risiko der Entwicklung eines HCC nochmals deutlich höher.

Kann die Autoimmunhepatitis durch Ernährung oder Lebensführung beeinflusst werden?

Durch eine ausgewogene Ernährung und eine gesunde Lebensführung mit regelmäßiger sportlicher Betätigung können bei chronischer Lebererkrankung das Befinden gebessert und Mangelerscheinungen vermieden werden. Wichtig ist, ein bestehendes Übergewicht abzubauen und Untergewicht zu vermeiden, d. h. einen normalen Body-mass-Index (BMI) der zwischen 19 und 25 liegt, anzustreben. Der BMI ist ein grober Richtwert für die Bewertung des Körpergewichts eines Menschen in Bezug zu seiner Körpergröße. Er lässt sich berechnen, indem man Körpergewicht (in kg) durch Körpergröße zum Quadrat (in m, also m²) teilt.

Im Internet gibt es unter <http://www.mucofalk.de/service/bmi-rechner/> einen BMI-Rechner, der bei Eingabe von Körpergewicht und -größe den BMI automatisch ausrechnet.

Auf leberschädigende Substanzen, insbesondere auf Alkohol, sollte verzichtet werden. Studien der letzten Jahre lassen vermuten, dass Kaffee hingegen eine leberschützende Wirkung aufweist [34, 35]. Forschungsergebnisse zeigen zudem, dass Kaffee dazu beiträgt, Leberkrebs in einer chronisch kranken Leber zu verhindern [36].

Bei einer ausgewogenen Ernährung ist die zusätzliche Einnahme von Multivitaminpräparaten nicht notwendig. Während der Einnahme von Predniso(lo)n sollte jedoch eine Vitamin-D- und Kalzium-Einnahme erfolgen, um einen kortisonbedingten Knochenabbau zu verhindern.



Literaturverzeichnis

-
- 1. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H.** Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33(1):99–103.
 - 2. Gheorghe L, Iacob S, Gheorghe C, Iacob R, Simionov I, Vadan R, et al.** Frequency and predictive factors for overlap syndrome between autoimmune hepatitis and primary cholestatic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(6):585–92.
 - 3. Czaja AJ.** Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology.* 1998;28(2):360–5.
 - 4. Manns MP, Strassburg CP.** Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology.* 2001;120(6):1502–17.
 - 5. Volkmann M, Martin L, Bäurle A, Heid H, Strassburg CP, Trautwein C, 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(3):591–6.
 - 6. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al.** International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999;31(5):929–38.
 - 7. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al.** Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010;51(6):2193–213.
 - 8. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al.** Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1198–206.
 - 9. Hegarty JE, Nouri Aria KT, Portmann B, Eddleston AL, Williams R.** Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1983;3(5):685–9.

-
10. **Czaja AJ, Freese DK; American Association for the Study of Liver Disease.** Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002;36(2):479–97.
 11. **Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J, Taswell HF.** Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1984;4(4):622–7.
 12. **Donaldson PT, Doherty DG, Hayllar KM, McFarlane IG, Johnson PJ, Williams R.** Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis: human leukocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. *Hepatology*. 1991; 13(4):701–6.
 13. **Schramm C, Herkel J, Beuers U, Kanzler S, Galle PR, Lohse AW.** Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(3):556–60.
 14. **Dotan I, Alper A, Rachmilewitz D, Israeli E, Odes S, Chermesh I, et al.** Maternal inflammatory bowel disease has short and long-term effects on the health of their offspring: A multicenter study in Israel. *J Crohns Colitis*. 2012. [Epub ahead of print]
 15. **Rosenkrantz JG, Githens JH, Cox SM, Kellum DL.** Azathioprine (Imuran) and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1967;97(3):387–94.
 16. **Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH.** The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2003;124(1):9–17.
 17. **Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Roblin X, Sparrow MP.** The use of azathioprine in Crohn’s disease during pregnancy and in the post-operative setting: a worldwide survey of experts. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(6):707–13.
 18. **Gleeson D, Heneghan MA; British Society of Gastroenterology.** British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 2011; 60(12):1611–29.

-
19. **Werner M, Björnsson E, Prytz H, Lindgren S, Almer S, Broomé U, et al.** Autoimmune hepatitis among fertile women: strategies during pregnancy and breastfeeding? *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(8):986–91.
20. **Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, Heneghan MA.** Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun.* 2012;38(2–3):J239–44.
21. **Kanzler S, Löhr H, Gerken G, Galle PR, Lohse AW.** Long-term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): a single center experience. *Z Gastroenterol.* 2001;39(5): 339–41, 344–8.
22. **Czaja AJ, Carpenter HA.** Thiopurine methyltransferase deficiency and azathioprine intolerance in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2006;51(5):968–75.
23. **Summerskill WH, Korman MG, Ammon HV, Baggenstoss AH.** Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut.* 1975;16(11):876–83.
24. **Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN.** Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J Hepatol.* 2011;55(3):636–46.
25. **Aw MM, Dhawan A, Samyn M, Bargiota A, Mieli-Vergani G.** Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up. *J Hepatol.* 2009;51(1):156–60.
26. **Hennes EM, Oo YH, Schramm C, Denzer U, Buggisch P, Wiegand C, et al.** Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? *Am J Gastroenterol.* 2008;103(12): 3063–70.
27. **Alvarez F, Ciocca M, Cañero-Velasco C, Ramonet M, de Davila MT, Cuarterolo M, et al.** Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol.* 1999;30(2):222–7.

-
- 28. Debray D, Maggiore G, Girardet JP, Mallet E, Bernard O.** Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis. *J Pediatr.* 1999;135(1):111–4.
- 29. Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL.** Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(1): 241–8.
- 30. Van Thiel DH, Wright H, Carroll P, Abu-Elmagd K, Rodriguez-Rilo H, McMichael J, et al.** Tacrolimus: a potential new treatment for autoimmune chronic active hepatitis: results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(5):771–6.
- 31. Aqel BA, Machicao V, Rosser B, Satyanarayana R, Harnois DM, Dickson RC.** Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(9):805–9.
- 32. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, Quaglia A, Devlin J, Mieli-Vergani G, et al.** Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. *Hepatology.* 2008;48(3):863–70.
- 33. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ.** Predictive factors for hepatocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(8):1944–51.
- 34. Masterton GS, Hayes PC.** Coffee and the liver: a potential treatment for liver disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 22(11):1277–83.
- 35. Kalthoff S, Ehmer U, Freiberg N, Manns MP, Strassburg CP.** Coffee induces expression of glucuronosyltransferases by the aryl hydrocarbon receptor and Nrf2 in liver and stomach. *Gastroenterology.* 2010;139(5):1699–710.
- 36. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Bagnardi V, Gallus S, Negri E, et al.** Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. *Hepatology.* 2007;46(2):430–5.

FALK FOUNDATION e.V.



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany