

Persönliche PDF-Datei für
W.-J. Mayet

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Hepatologische Aspekte der immunsuppressiven Therapie rheumatologischer Erkrankungen

DOI 10.1055/s-0033-1363974
Akt Rheumatol

Nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt.
Keine kommerzielle Nutzung, keine Einstellung
in Repositorien.

Verlag und Copyright:

© 2013 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0341-051X

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags



Hepatologische Aspekte der immunsuppressiven Therapie rheumatologischer Erkrankungen

Hepatological Aspects of Immunosuppressive Therapy for Rheumatic Diseases

Autor

W.-J. Mayet

Institut

Zentrum für Innere Medizin, Nordwest-Krankenhaus Sanderbusch GmbH, Sande, Germany

Schlüsselwörter

- Rheumatische Erkrankungen
- Lebererkrankungen
- Antirheumatische Therapie
- Hepatitis
- Immunsuppression

Key words

- rheumatic diseases
- liver diseases
- antirheumatic therapy
- hepatitis
- immunosuppression

Zusammenfassung

Immunsuppressive Konzepte stellen die Basis der modernen Therapie entzündlich rheumatischer Erkrankungen dar. Trotz stetig verbesserter Verträglichkeit der Medikamente ist eine planmäßige Kontrolle der Patienten erforderlich, da mit Nebenwirkungen zu rechnen ist. Besonders zu beachten ist dabei die komplexe Beziehung zwischen der Leber und rheumatischen Erkrankungen. So können z.B. im Verlauf eines SLE durch die Beteiligung des hepatischen Gefäßsystems schwere Leberschäden entstehen. Die autoimmune Hepatitis, die primäre biliäre Zirrhose und die primär sklerosierende Cholangitis sind ebenfalls mit rheumatologischen Erkrankungen assoziiert. NSAR verursachen sehr häufig hepatotoxische Effekte. Leiden die Patienten an einer Virushepatitis, kann der Einsatz von klassischen DMARD incl. Biologicals kontraindiziert sein. Dies gilt besonders für Rituximab. Ohne vorherige effektive antivirale Therapie ist die Gefahr einer Reaktivierung unter Immunsuppression sehr hoch.

Abstract

Immunsuppressive concepts are the basis of the modern therapy for inflammatory rheumatic diseases. Despite steadily improved tolerability of the drugs a scheduled supervision of patients is necessary, as side-effects are to be expected. Particular attention must be paid to the complex relationship between the liver and rheumatic diseases. For instance, in the course of systemic lupus erythematosus (SLE) severe liver damage can occur through the involvement of the hepatic vascular system. Autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis are also associated with rheumatic diseases. NSAIDs very frequently cause hepatotoxic effects. For patients suffering from a viral hepatitis, the use of classic DMARDs including biologics can be contraindicated. This particularly applies for Rituximab. Without a preceding effective antiviral therapy the danger of reactivation during immunosuppression is very high.

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1363974>
 Online-Publikation
 Akt Rheumatol
 © Georg Thieme
 Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 0341-051X

Korrespondenzadresse

Prof. Werner-Johannes Mayet
 Zentrum für Innere Medizin
 Nordwest-Krankenhaus
 Sanderbusch GmbH
 Hauptstraße
 26452 Sande
 Germany
 Tel.: +49/4422/80 1101
 Fax: +49/4422/80 1130
 mayet@sanderbusch.de

Einleitung

Im Rahmen der Therapie von Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis spielen heute immunsuppressive Ansätze eine zentrale Rolle. Auf die Leber sollte in diesem Zusammenhang besonders Rücksicht genommen werden, da die Wechselbeziehung zwischen rheumatischen und Lebererkrankungen komplex ist. Mehrere Fragen müssen vor Therapiebeginn beantwortet werden: Welche rheumatologischen Basistherapeutika sind unter hepatologischen Gesichtspunkten besonders bedenklich? Welche Lebererkrankungen sollten vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden? Welche rheumatologischen Erkrankungen können sich mit hepatologischen Symptomen präsentieren und so etwaige Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie „vortäuschen“?

Im Folgenden sollen entsprechende Antworten gegeben werden.

Lebererkrankungen als Folge rheumatischer Erkrankungen

Nicht alle hepatologischen Auffälligkeiten bei rheumatologischen Patienten sind die Folge einer antirheumatischen Therapie. Insbesondere rheumatische Erkrankungen, die in schweren Schüben verlaufen, können hepatische Schäden hervorrufen [1,2]. Neben anderen im Krankheitsverlauf hochregulierten Zytokinen ist dabei z.B. TNF-alpha als Noxe experimentell bestätigt worden. Hepatische Symptome von Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis sind in **Tab. 1** zusammengefasst.

Tab. 1 Hepatische Symptome und histologische Veränderungen bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (nach [10]).

Krankheit	Befunde	Histologie
Antiphospholipid Syndrom	Budd-Chiari Syndrom Hepatosplenomegalie Ikterus Erhöhte ALT (GPT)	Nodulär regenerative Hyperplasie
Felty Syndrom	Hepatomegalie Portale Hypertension Erhöhte ALP	Kupferzell Hyperplasie Steatosis hepatis Milde portale Fibrose Nodular regenerative Hyperplasie
Myositis	Ikterus Erhöhte ALP	Chronisch aktive Hepatitis (selten) Primär biliäre Zirrhose
Rheumatoide Arthritis	Erhöhte ALP Erhöhte γ -GT	Kupferzell Hyperplasie Steatosis hepatis
Sklerodermie	Hepatomegalie Ikterus Erhöhte Lebertransaminasen	Zirrhose Primär biliäre Zirrhose Nodulär regenerative Hyperplasie
Sjögren Syndrom	Erhöhte Lebertransaminasen Ikterus	Primär biliäre Zirrhose Chronisch aktive Hepatitis Kryptogene Zirrhose
Systemischer Lupus	Hepatomegalie Ikterus	Steatosis hepatis Chronisch aktive Hepatitis
Erythematodes	Erhöhte ALT (GPT)	

Systemischer Lupus erythematosus (SLE)

Die Beteiligung des hepatischen Gefäßsystems ist für SLE-induzierte Leberschädigungen pathogenetisch relevant. Im Rahmen einer Vaskulitis im Verlauf des SLE kommt es zu Gefäßläsionen. Ein Budd-Chiari-Syndrom ist die Folge thrombotischer Verschlüsse bei einem Antiphospholipid-Syndrom, das ebenfalls SLE-assoziiert auftreten kann [3]. Selten kann eine nodulär-regenerative Hyperplasie als Folge einer vaskulären Schädigung der Leber im Rahmen eines SLE oder der rheumatoiden Arthritis vorkommen [4]. Klinische hepatische Symptome des SLE sind:

- ▶ Ikterus,
- ▶ Hepatomegalie und
- ▶ erhöhte Lebertransaminasen.

Erhöhte Transaminasen können bei 25% der Patienten im Verlauf einer SLE-Exazerbation gemessen werden [5]. Am häufigsten ist die Transaminasenerhöhung aber durch die immunsuppressive Therapie bedingt (s. u.). Differenzialdiagnostisch sollte eine autoimmune Hepatitis (AIH) ausgeschlossen werden (s. u.) [6].

Adulter M. Still

Neben den rheumatologischen Symptomen ist mit einer Hepato- und Splenomegalie zu rechnen. Die Leberwerterhöhung im akuten Schub ist sogar eine der diagnostischen Nebenkriterien des M. Still. Die hepatischen Symptome sind unter der Therapie in der Regel schnell regredient [7].

Mit rheumatischen Erkrankungen assoziierte Lebererkrankungen

Die Assoziation rheumatischer Erkrankungen mit Lebererkrankungen autoimmuner Genese kann – falls nicht erkannt – zu zunächst unklaren pathologischen Leberwerten und somit zu unnötigen diagnostischen Prozeduren führen.

Besonders zu erwähnen ist die AIH [8]. Die Lebererkrankung kann dabei bei über 30% der AIH-Patienten durch die rheumatologische Klinik maskiert werden [9]. Allerdings ist bei 25% der Patienten mit einer rheumatischen Erkrankung ohnehin mit einer gestörten Leberfunktion zu rechnen [10]. Immunserologisch sind anti-CCP-Antikörper zur Abgrenzung einer rheumatoiden Arthritis hilfreich. Bei der AIH finden sich sonst auch antinukleäre Antikörper (ANA), anti-dsDNA-Antikörper, anti-ENA und Rheumafaktoren [11].

Die *primär biliäre Zirrhose* (PBC) ist eine seltene autoimmune Lebererkrankung mit einer nichteitrigen destruierenden Cholangitis. Sie ist mit dem Sjögren-Syndrom (SS) assoziiert [2]. 10% der SS-Patienten leiden auch an einer PBC. Weitere Assoziationen mit dem SS sind die limitierte Form der Sklerodermie (früher CREST-Syndrom) (5%) und das Raynaud-Syndrom (18%). Möchte man die PBC immunserologisch abgrenzen, eignet sich dazu der Nachweis von anti-mitochondrialen Antikörpern (AMA) mit Spezifität für die E2-Untereinheit der Pyruvatdehydrogenase (PDH-E2) [12].

Die chronisch verlaufende *primär sklerosierende Cholangitis* (PSC) ist eine Entzündung der intra- und extrahepatischen Gallenwege und kann, selten mit rheumatischen Erkrankungen assoziiert, zu pathologischen Leberwerten führen, wobei insbesondere die Cholestaseparameter erhöht sind [13].

Lebererkrankungen als Folge antirheumatischer Therapie

Erhöhungen der ALP, ALT (GPT) oder gamma-GT bei Rheumapatienten sind in erster Linie Folge toxischer Nebenwirkungen der Therapie. Neben toxischen Effekten muss auch mit allergischen Reaktionen gerechnet werden. Eine ernste Gefahr droht den Patienten durch eine mögliche Reaktivierung einer Virushepatitis. Nachfolgend einige Anmerkungen aus hepatologischer Sicht zu den wichtigsten in der Rheumatherapie eingesetzten Medikamenten:

NSAR

Besonders der Einsatz von NSAR kann sehr häufig zu einer geringen Leberwerterhöhung führen. Diclofenac wird beispielsweise fast vollständig hepatisch metabolisiert. Das dabei typische Muster ist ein Ansteigen der gamma-GT und der Glutamatdehydrogenase (GLDH) bei normaler Alkalischer Phosphatase (AP). Der Effekt kann protrahiert bis zu 3 Monaten nach Beginn der Therapie auftreten. Erst bei einer zusätzlichen Erhöhung der AP muss eine weitere differenzialdiagnostische Abklärung und ggf. die Gewinnung einer Leberhistologie in Erwägung gezogen werden [11]. Ansonsten ist für die Leber nicht mit ernststen Langzeitfolgen zu rechnen.

Im Gegensatz dazu sind medikamentös bedingte allergische Reaktionen nach NSAR-Gabe zwar deutlich seltener, sie können aber durchaus mit einem akuten Leberversagen enden. In der Regel kommt es im ersten halben Jahr nach Therapiebeginn zu einem deutlichen Anstieg der GOT/GPT bei wenig Cholestase. Diese Laborkonstellation sollte zu einem sofortigen Absetzen der beteiligten Medikamente führen, auch in diesem Fall erfordern schwere Verläufe eine Leberpunktion zur weiteren histologischen Abklärung. Abhängig von Grad der entzündlichen Reaktion sollte eine passagere Glukokortikosteroidtherapie eingesetzt werden [11]. Generell sollten NSAR bei Patienten mit

Leberzirrhose sehr restriktiv verabreicht werden. Ob eine länger andauernde medikamenten-toxische Schädigung nach NSAR aber zu einer Leberzirrhose führen kann, ist noch unklar. Nach Absetzen der NSAR erfolgt die Normalisierung der Leberwerte nur protrahiert!

Glukokortikosteroide

Der biochemische Effekt von Glukokortikosteroiden ist u.a. die Immunsuppression von peripheren T-Zellen durch die Hemmung der Expression unterschiedlicher Genprodukte [14]. Glukokortikosteroide supprimieren die Transkription verschiedener Zytokine bzw. IFN- γ und TNF. Als Folge ist im Rahmen einer Hepatitis B die T-Zellfunktion gehemmt, ausserdem wird die durch die hepatozelluläre Schädigung hervorgerufene entzündliche Reaktion im Gewebe unterdrückt. Glukokortikosteroide verstärken möglicherweise auch die Hepatitis-B Virus (HBV)-Propagation [15]. Nach dem Absetzen der Glukokortikosteroid-Medikation werden die HBV-infizierten Hepatozyten wieder von T-Zellen attackiert, was zu einer fulminanten Hepatitis führen kann [16, 17]. Vor dem längerdauernden Einsatz von Glukokortikosteroiden sollte also unbedingt der HBV-Status des Patienten überprüft werden.

Sulfasalazin

Unter der Therapie mit Sulfasalazin sind schwere hepatotoxische Reaktionen innerhalb der ersten 6 Therapiewochen beschrieben [18]. Aus diesem Grunde werden 2-wöchige Laborkontrollen während der ersten 3 Therapiemonate empfohlen. Ein Anstieg cholestaseanzeigender Enzyme ist meist die Folge einer Ko-Medikation mit NSAR! Bei älteren Patienten liegt die Höchst- und Dauerdosierung bei 1–1,5 g/d.

Methotrexat (MTX)

In neueren Studien wird dem MTX ein relativ geringes Risiko der Hepatotoxizität bescheinigt [19]. Bei relativ niedriger Abbruchrate ist die „drug survival“ hoch. Transiente Erhöhungen der Transaminasen treten bei 13–30% der Patienten mit kurzzeitiger und bei 48% der Patienten bei längerfristiger Therapie auf [20]. Bei Patienten mit Psoriasisarthritis finden sich häufiger Transaminasenerhöhungen als bei Patienten mit der rheumatoiden Arthritis. Als besondere Risikofaktoren gelten weiter Adipositas, Diabetes mellitus, nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH), eine Niereninsuffizienz und die fehlende Folsäuresubstitution [20]. Die Kombinationstherapie mit Sulfasalazin, Antimalariamitteln oder TNF- α Blockern gilt als unproblematisch, bei der Kombination mit Ciclosporin A oder Isoniazid muss mit einer additiven Hepatotoxizität gerechnet werden [20]. Trimetoprim/Sulfamethoxazol ist ebenfalls ein Folsäureantagonist. Auch wenn keine Transaminasenerhöhung auffällt, muss in seltenen Fällen mit einer latent-fortschreitenden Leberfibrose gerechnet werden. Liegen zusätzlich Erkrankungen wie eine Virushepatitis oder eine AIH vor, steigt das Risiko dieser Komplikation deutlich.

Das American College of Rheumatology empfiehlt, dass keine „disease modifying antirheumatic drugs“ (DMARD) wie Methotrexat, Sulfasalazin oder Leflunomid gegeben werden sollten, falls die ALT (GPT) zweifach über der Norm liegt [21]. Nach relevantem Rückgang der Transaminase kann die MTX-Therapie in reduzierter Dosis fortgeführt werden.

Ein möglicherweise durch den Einsatz von DMARD verursachter Leberschaden kann durch eine Histologie gesichert werden. Obwohl noch nicht durch Studien für diese Indikation endgültig

belegt, sind der Fibroscan und andere sonografische Verfahren der Elastografie als nicht-invasive Techniken zur Evaluation einer etwaigen Leberfibroseentwicklung unter MTX geeignet [22]. Unter hepatologischen Gesichtspunkten kommt eine Leberpunktion höchstens bei einem Medikamenteneinsatz über 5 Jahre und zusätzlichen Risikofaktoren (z. B. Fettleber, Hepatitis C oder chronischem C_2H_5OH -Abusus) in Frage.

Leflunomid

Kommt es in den ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn zu einem Transaminasenanstieg um das 2–3 fache der Norm, sollte eine Dosisreduktion um 50% angestrebt werden. Ein weiterer Transaminasenanstieg zwingt dann zum Therapieabbruch bzw. zum Auswaschen. Eine schon vor Therapiebeginn eingeschränkte Leberfunktion und eine Hypoproteinämie sind Risikofaktoren, da der aktive Metabolit in hohem Maße proteingebunden ist.

Cyclophosphamid

Eine eingeschränkte Leberfunktion führt zu einer verlängerten Biotransformation. Serumbilirubinwerte von 3,1–5 mg/100 ml sollten zu einer Reduktion auf 25% der Standarddosis führen. Bei vorbekannter chronischer Lebererkrankung muss die Indikation zum Einsatz von Cyclophosphamid streng gestellt werden.

TNF-alpha-Blocker

TNF- α spielt eine wichtige Rolle bei der zytolytischen Immundepletion durch CD8 zytotoxische Lymphozyten und der nichtzytolytischen Immundepletion zusammen mit anderen von CD4-Lymphozyten produzierten Zytokinen, die u.a. zur Suppression der HBV-Replikation führt. Die Blockade von TNF- α kann daher eine Hepatitis B reaktivieren [23].

Die TNF- α -Inhibitoren Infliximab, Etanercept und Adalimumab können zu einer Reaktivierung von HBV führen. Bei HBsAg Trägern liegt das Risiko bei 30–50% [17]. Patienten mit hoher HBV-Replikationsrate zum Therapiebeginn haben ein höheres Risiko. Vor Therapiebeginn sollten HBsAg, anti-HBc und anti-HBs bestimmt werden. Anti-HBc-positive Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko der Reaktivierung einer occulten HBV-Infektion. Transaminasenanstiege während der Therapie sind daher generell zu beachten. Durch die Ko-Medikation mit MTX (teilweise zulassungsbedingt zwingend) kann der Effekt verstärkt werden.

Tocilizumab

Tocilizumab ist ein gentechnisch hergestellter humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper gegen den humanen IL-6R. Unter Tocilizumab sind transiente Erhöhungen der Lebertransaminasen ohne gleichzeitig erhöhte Bilirubinwerte beschrieben. Eine Hepatitis oder Störung der Leberfunktion ist damit nicht zwingend verbunden [24]. Lebertransaminasen sollten während der ersten 6 Therapiemonate alle 4–8 Wochen, danach alle 12 Wochen kontrolliert werden. Eine Erhöhung der Transaminasen über den 3–5 fachen Normwert sollte zu einer Therapieunterbrechung führen. Eine persistierende Erhöhung über den 3 – fachen Normwert zwingt zum Beenden der Therapie [24].

Rituximab

B-Zellen spielen eine wichtige Rolle in der Immunantwort auf HBV. Neben ihrer Wirkung als neutralisierende Antikörper sind sie Antigen-präsentierende Zellen und verstärken die zytotoxische Antwort von CD8-T-Lymphozyten. Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen das auf der Oberfläche von B-Zellen

exprimierte CD20. CD20-positive B-Zellen werden über unterschiedliche Mechanismen wie Komplement-abhängige und Antikörper-abhängige Zell-medierte Zytotoxizität zerstört. Der anti-B-Zell Antikörper eliminiert den Schutz durch neutralisierende Antikörper. Als Folge kommt es zu einer ungehemmten Virusreplikation im Rahmen einer ursprünglich gut kontrollierten Hepatitis-B-Infektion. Auch eine okkulte Reaktivierung der Hepatitis-B ist möglich. Das Risiko einer Hepatitis-B Reaktivierung liegt beim Einsatz von Rituximab bei 12–24% [25,26].

Weitere Medikamente, die zu einem Transaminasenanstieg führen können

Medikamente, die ebenfalls zu einem Transaminasenanstieg führen können, sind die Mykophenolsäure, Ciclosporin und Azathioprin. Werte über das 3-fache der Norm sollten zum Abbruch der jeweiligen Therapie führen. Beim Einsatz der Antimalariamittel Chloroquin (hepatische Anreicherung) und Hydroxychloroquin sollte die seltene Möglichkeit eines toxischen Leberschadens beachtet werden. Die Kombination mit MAO-Hemmern und der Einfluss von C₂H₅OH erhöhen die Toxizität deutlich.

Differenzialdiagnostik und Differenzialtherapie in der Praxis

Vor Beginn einer immunsuppressiven antirheumatischen Therapie muss aus hepatologischer Sicht eine chronische Virushepatitis B und C ausgeschlossen werden. Die Reaktivierung einer Hepatitis B gilt als ein besonderes Risiko. Selbst wenn der HBV-DNA Nachweis negativ ist, besteht bei schwerer Immunsuppression eine Therapieindikation für die Hepatitis. Der vorherige Nachweis von HBsAg ist besonders dann indiziert, wenn eine immunsuppressive Kombinationstherapie mit Rituximab geplant ist (s.o.).

Besonders bei zur rheumatologischen Grunderkrankung zusätzlich vorliegender akuter oder chronischer Virushepatitis sollten MTX und Leflunomid nicht eingesetzt werden. Das Child-Pugh-Stadium und der Status der antiviralen Therapie des Patienten determinieren die Möglichkeit der Anwendung eines DMARD inkl. der TNF-alpha-Blocker [26].

HBsAg-negative Patienten, bei denen eine durchgemachte Hepatitis-B-Infektion nachgewiesen wurde (d.h. anti-HBcAg-positive Patienten) sollten vor der Durchführung einer kombinierten immunsuppressiven Therapie sicherheitshalber gegen Hepatitis B behandelt werden. Falls bei diesen Patienten die HBV-DNA-Diagnostik negativ ist, ist auch eine Therapie mit Lamivudin möglich. Bei fehlender Virusreplikation ist eine mutationsbedingte Resistenzentwicklung sehr unwahrscheinlich. Bei positivem HBV-DNA-Wert sollte vor Einleitung der Immunsuppression eine Therapie mit Entecavir oder Tenofovir durchgeführt werden.

Nicht übersehen werden darf eine NASH vor Beginn der immunsuppressiven Therapie. Viele in der Rheumatherapie eingesetzten Medikamente (z. B. MTX) entwickeln im Rahmen einer NASH eine deutlich erhöhte Hepatotoxizität [27].

Der Einleitung einer Interferontherapie sollte aus der Sicht des Hepatologen der Ausschluss einer rheumatologischen Erkrankung vorausgehen. Eine schwere Psoriasisarthritis kann beispielsweise durch Interferon induziert werden [28].

Interessenkonflikt: Nein

Literatur

- 1 Cantor H, Dumont A. Hepatic suppression of sensitization to antigen absorbed into the portal system. *Nature* 1969; 223: 472–476
- 2 Wiegand C, Lohse AW. Leber und Rheuma. *Z Rheumatol* 2005; 64: 26–31
- 3 Milan-Mon A, Porto JL, Novo C. Hepatic infarction in a pregnant patient with the primary anti-phospholipid syndrome. *Lupus* 1993; 2: 275
- 4 Wanless I, Goldwin TA, Allen F et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in hematologic disorders: a possible response to obliterative portal venopathy. *Medicine* 1980; 59: 367
- 5 Van Hoek B. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. *Nether J Med* 1996; 46: 244–253
- 6 Iwai M, Harada Y, Ishii M et al. Autoimmune hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 234–236
- 7 Kadar J, Petrovic E. Adult-onset Still's disease. *Best Pract Clin Rheumatol* 2004; 18: 663–676
- 8 Weiler-Normann C, Lohse AW. Autoimmune hepatitis: a life-long disease. *J Hepatol* 2013; 58: 5–7
- 9 Czaja A. Diverse manifestations and evolving treatments of autoimmune hepatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005; 51: 313–333
- 10 Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 123–129
- 11 Mayet W, Lohse AW. Komorbidität rheumatologischer und hepatologischer Erkrankungen. *Z Rheumatol* 2013; 72: 547–554
- 12 Tzianios E, Hoofnagle JH, Foc CPH. Sjögrens syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1989; 11: 730
- 13 Gow P, Flemming KA, Chapman RW. Primary sclerosing cholangitis associated with rheumatoid arthritis and HLA DR4: is the association a marker of patients with progressive liver disease? *J Hepatol* 2001; 34: 631–635
- 14 Ashwell J, Lu FW, Vacchio MS. Glucocorticoids in T cell development and function. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 309–345
- 15 Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y et al. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 1627–1631
- 16 Liaw Y. Hepatitis viruses under immunosuppressive agents. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 1998: 14–20
- 17 Manzano-Alonso M, Castellano-Tortajada G. Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1531–1537
- 18 Jobanputra P, Amarasekera R, Maggs F. Hepatotoxicity associated with sulfasalazine in inflammatory arthritis. *BMC Musculoskel Dis* 2008; 9: 48
- 19 Quintin E, Scoazec JY, Marotte H et al. Rare incidence of methotrexate-specific lesions in liver biopsy of patients with arthritis and elevated liver enzymes. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R143
- 20 Keyßer G. Methotrexat-Toxizität Mythen und Fakten. *Z Rheumatol* 2011; 70: 108–113
- 21 Saag K, Teng GG, Patkar NM et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 762–784
- 22 Berends MA, Snoek J, de Jong EM et al. Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: Fibrotest predicts the presence and Fibroscan predicts the absence of significant liver fibrosis. *Liver International* 2007; 27: 639–645
- 23 Vassilopoulos D, Calabrese LH. Risks of immunosuppressive therapies including biologic agents in patients with rheumatic diseases and co-existing chronic viral infections. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 619–625
- 24 Roll P, Rubbert-Roth A, Tony HP et al. Tocilizumab. *Z Rheumatol* 2010; 69: 608–617
- 25 Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M et al. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 2009; 90: 13–23
- 26 Kusumoto S, Tanaka Y, Ueda R et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 46: 9–16
- 27 Kremer J, Koff R. A debate: should patients with rheumatoid arthritis on methotrexate undergo liver biopsy? *Semin Arthritis Rheum* 1992; 2003: 376
- 28 Seckin D, Durusoy C, Sahin S. Concomitant vitiligo and psoriasis in a patient with interferon alfa-2a for chronic hepatitis B infection. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 577–579