



Factsheet Gastroenterologie und Hepatologie

Beispiele für Geschlechterunterschiede

Autorin: PD Dr. med. Sena Blümel

Co-Autor:innen: Dr. med. Marius Vögelin, Dr. med. Andrea Kreienbühl

Datum 18.11.2023

Ergänzend hierzu: Foliensatz zum Factsheet Gastroenterologie und Hepatologie

Vorbemerkung: Das Factsheet Gastroenterologie und Hepatologie stellt, wie alle anderen Factsheets, beispielhaft einzelne Geschlechterunterschiede dar. Es erhebt keinen Anspruch auf vollständige Darstellung der Problematik.

Die Kommission ist sich der verschiedenen, fachspezifischen Perspektiven auf Gender/Geschlecht bewusst.

Alle Factsheets wurden in der Kommission Sex and Gender in Medicine der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich diskutiert und in der vorliegenden Form verabschiedet. Die inhaltliche Verantwortung liegt bei den Autorinnen und Autoren.



Inhaltsverzeichnis

1 Gastroenterologie	3
1.1 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	3
1.1.1 Geschlechtsspezifische Inzidenz&Prävalenz	3
1.1.2 Mögliche Gründe	3
1.1.3 Krankheitsaktivität und -verlauf	3
1.1.4 Therapie	4
2 Hepatologie	4
2.1 Autoimmune und cholestatische Lebererkrankungen	4
2.1.1 Autoimmunhepatitis	5
2.1.1.1 Schwangerschaft/Stillen	5
2.1.2 Primär Sclerosierende Cholangitis	5
2.1.2.1 Schwangerschaft/Stillen	5
2.2 (Anti-)Konzeption und Schwangerschaft bei Leberzirrhose	5
3 Literaturverzeichnis	6

Gastroenterologie und Hepatologie

1 Gastroenterologie

1.1 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Die zwei Hauptvertreter der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) sind der Morbus Crohn (MC) und die Colitis ulcerosa (CU) – siehe dazu auch Foliensatz Folie 3. In Europa und den Vereinigten Staaten ist die Inzidenz seit Mitte des 20. Jahrhunderts deutlich zunehmend und auch im asiatischen Raum ist diese Zunahme, wenn auch zeitlich verzögert, zu beobachten (1, 2). Trotz wissenschaftlicher Fortschritte bleibt die Ätiologie der Erkrankungen bislang nicht vollständig verstanden. Sicher ist, dass es sich um eine multifaktorielle, immunvermittelte Pathogenese handelt. Bei genetisch suszeptiblen Individuen kommt es zu einer Fehlinteraktion zwischen intestinalem Mikrobiom, Immunsystem und Umweltfaktoren (3, 4). Die gestörte Homöostase im Gastrointestinaltrakt führt schliesslich zur Krankheitsmanifestation. Dabei besteht ein meist schubförmiger, chronischer Verlauf. Eine Heilung ist bislang nicht möglich. Jedoch gelingt dank neuer Therapieansätze zunehmend eine effizientere Unterdrückung der Erkrankung.

1.1.1 Geschlechtsspezifische Inzidenz&Prävalenz

Immunvermittelte Erkrankungen zeigen eine Prädominanz in Frauen, welche je nach Lebensalter und Hormonstatus in bis zu 80% der Fälle betroffen sind (5). Auch bei CED sind Geschlechterunterschiede, beispielsweise bedingt durch den Menstruationszyklus, bekannt (6-8). Die Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Symptome und Krankheitspräsentationen ermöglicht eine frühere Diagnosestellung und Einleitung einer adäquaten Therapie (9), womit Komplikationen verhindert und eine individualisierte Therapie gewährleistet werden können (10). So wurde eine Verzögerung in der Diagnosestellung einer CED bei Frauen beschrieben, was zu schwerwiegenderen Komplikationen führt (11).

In einer neueren Studie (12) wiesen junge Frauen im Alter von 10 bis 14 Jahren ein signifikant tieferes Risiko auf an einem MC zu erkranken im Vergleich zu gleichaltrigen Männern, mit einer Reduktion der Inzidenz von knapp 20%. Hingegen stieg das Risiko um ca 40% an bei Frauen im Alter >35 Jahren. In Bezug auf die CU zeigt

sich bei Männern (>45 Jahre) eine 20% höhere Inzidenzrate im Vergleich zu den Frauen. In der Konsequenz sollte bei älteren Männern an die Manifestation einer CU gedacht werden.

1.1.2 Mögliche Gründe

Umgebungsfaktoren spielen eine wichtige Rolle für die Entstehung einer CED. Rauchen ist ein gut etablierter Risikofaktor in der Entstehung und Krankheitsprogression des MC, wobei in der CED-Population mehr Frauen rauchen als Männer (13). Eine weitere geschlechtsspezifische Assoziation konnte für die Appendektomie und Antibiotikagabe aufgezeigt werden, wobei eine Appendektomie mit einem höheren Risiko für MC bei Frauen einher geht und Männer häufiger eine CED nach Antibiotikaeinnahme entwickeln (14, 15).

Die weibliche Vorherrschaft scheint bei der familiären CED höher zu sein als beim sporadischen Auftreten der Erkrankung (61 v. 54%) (16). Es gibt aber auch Hinweise, dass X-Chromosomale Abnormalitäten das Auftreten einer CED begünstigen (17).

1.1.3 Krankheitsaktivität und -verlauf

Die Daten bezüglich Einfluss des Geschlechts auf die Krankheitsaktivität und den Krankheitsverlauf sind widersprüchlich, wobei in gewissen Studien keine Assoziation aufgezeigt werden konnte und andere das männliche Geschlecht als unabhängigen Risikofaktor für einen schwereren Krankheitsverlauf identifizieren konnten (18, 19). Eine Krankheitsaktivität des MC im oberen Gastrointestinaltrakt findet sich häufiger bei Männern und untermauert, dass sich die CED in Männern und Frauen unterschiedlich präsentiert (20). Extraintestinale Manifestation (EIM) stellen einen wichtigen Aspekt im Hinblick auf die CED-Krankheitslast/-aktivität dar. Während periphere Gelenkbeschwerden und Hauterscheinungen wie das Erythema nodosum, Pyoderma gangrenosum und Augenerkrankungen häufiger bei Frauen auftreten, so sind die primär sklerosierende Cholangitis und ankylosierende Spondylitis (M. Bechterew) häufiger bei Männern zu beobachten (21). Insgesamt sind EIM häufiger bei Frauen (13).

Auch gewisse Komplikationen der CED unterscheiden sich im Hinblick auf das Geschlecht, wobei das Kolonkar-

zinom häufiger bei männlichen Patienten und pulmonale Komplikationen häufiger bei Frauen (mit MC) auftreten (22, 23). Eine weitere meist unterschätzte Komplikation einer CED ist die Osteopenie/Osteoporose. Diese wird signifikant häufiger in Männern als in Frauen diagnostiziert (56% vs. 30%) (24), jedoch sind diese Daten aufgrund uneinheitlicher Screeningmethoden mit Vorsicht zu bewerten (25).

Die Prävalenz für die Entwicklung einer Depression bei Frauen mit CED ist verglichen mit der Normalpopulation höher (26). Des Weiteren leiden Frauen häufiger an einer Fatigue (27).

1.1.4 Therapie

Bedeutend sind die Geschlechterunterschiede insbesondere wenn es um das therapeutische Management geht. Männern wird öfter eine spezifische CED-Therapie verschrieben als Frauen (28). Zusätzlich zur medikamentösen Therapie erhalten Männer zu höheren Anteilen einen chirurgischen Abdominaleingriff und männliche Patienten mit MC erhalten häufiger Kortikosteroide (13). Das männliche Geschlecht ist ein unabhängiger Risikofaktor bezüglich Wirkverlust (loss of response) auf eine Anti-TNF Therapie (29). Jedoch blieben Männer länger auf der begonnenen Anti-TNF Therapie (48% vs. 31%), was möglicherweise auf eine höhere Nebenwirkungsrate der Medikamente bei Frauen zurückzuführen ist (30).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine adäquate und personalisierte Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nur unter Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Ausprägungen möglich ist. Entsprechend sollten diese Aspekte in die Therapieentscheidung miteinfließen.

2 Hepatologie

2.1 Autoimmune und cholestatische Lebererkrankungen

Die häufigsten autoimmunen Lebererkrankungen beinhalten die Autoimmunhepatitis (AIH), die Primär Biliäre Cholangitis (PBC) und die Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC), wobei die AIH mit beiden anderen Erkrankungen überlappen kann – siehe dazu auch Foliensatz Folie 4, 5 und 6. Die Pathogenese dieser Erkrankungen wird noch nicht im Detail verstanden, neben genetischer

Prädisposition und Umgebungsfaktoren werden infektiöse und medikamentöse Trigger vermutet. Die Erkrankungen betreffen häufig bereits junge Menschen und weisen einen sehr heterogenen Verlauf auf.

Wie viele andere Autoimmunerkrankungen betrifft die AIH und PBC häufiger das weibliche Geschlecht, wohingegen die PSC deutlich häufiger bei Männern vorkommt. Die Ursache für die Geschlechtsunterschiede ist nicht abschliessend geklärt, deren Erforschung aber zentral für ein besseres Verständnis der Erkrankungen und Entwicklung neuer Therapieansätze (31-34).

Alle drei, die AIH, PBC und PSC, weisen Ähnlichkeiten bei der immun-medierten Leberschädigung auf: Zytotoxische CD4+ und CD8+ T Zellen verlieren ihre Immuntoleranz gegenüber Eigenantigenen, richten sich gegen Cholangio- oder Hepatozyten und führen hier zu Zelluntergang, Fibrose und schliesslich Zirrhose (35). Als triggernde Faktoren werden virale oder bakterielle Antigene diskutiert, welche via molekulares Mimicry zu Kreuzreaktivität führen (36).

Sexualhormone und deren Spiegelschwankungen haben einen direkten Einfluss auf sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunantwort. So führen beispielsweise hohe Östrogenspiegel zu einer Reduktion der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β , IL-6 und TNF und induzieren eine gewisse Immuntoleranz, was den positiven Effekt einer Schwangerschaft bei einer AIH miterklären könnte. Tiefe Östrogenspiegel hingegen können die Synthese dieser Zytokine wiederum verstärken (37). Nach einer Schwangerschaft kommt es so durch Abfall der Spiegel zum Aufflammen einer autoimmunen Erkrankung. Nicht nur die freien Hormone, sondern auch die unterschiedliche Expression deren Rezeptoren auf den Zielzellen könnten zu Geschlechtsunterschieden beitragen. So haben Patienten mit PBC eine höhere Expression von Östrogenrezeptoren auf Cholangiozyten (38).

Neben Sexualhormonen dürften auch genetische Faktoren einen Teil der Geschlechterdifferenz bei autoimmunen Lebererkrankungen miterklären: Sequenzierungsdaten des X-Chromosoms fanden Assoziationen zu gewissen Loci, welche u. A. Gene kodieren, die in die T-Zellregulation eingreifen (39).

2.1.1 Autoimmunhepatitis

Die AIH betrifft Frauen ca. 3 bis 4x häufiger als Männer und kann in jedem Alter auftreten, wobei es 2 Krankheitsgipfel (in der Adoleszenz und im späteren Erwachsenenalter) gibt (40, 41) – siehe dazu auch Foliensatz Folie 7. Obwohl sich Männer in jüngerem Alter präsentieren und ein höheres Risiko für hepatozelluläre Karzinome (HCC) aufweisen, weisen sie langfristig einen besseren Verlauf auf (31, 42). Die Remissionsinduktion erfolgt standardmässig mit Steroiden (Prednisolon oder Budesonid) und die Remissionserhaltung meist mit den Antimetaboliten Mycophenolat Mofetil (MMF) oder Azathioprin, wobei es bzgl. Therapieansprechen keine Geschlechtsunterschiede gibt. Männer haben jedoch nach Therapiestopp häufiger Rückfälle (42). Zudem ist nach einer Lebertransplantation ein sogenannter «sex-mismatch» ein Risikofaktor für ein Rezidiv im Transplantat (43).

2.1.1.1 Schwangerschaft/Stillen

Die Remissionserhaltung erfolgt bei Kinderwunsch vorzugsweise mit Thiopurinen (Azathioprin oder 6-Mercaptopurin), welche während der Schwangerschaft wie auch beim Stillen als sicher gelten (44, 45). MMF hingegen ist teratogen und eine konsequente Verwendung von Antikonzeptiva eminent. Auch in der Stillzeit ist es kontraindiziert.

Eine anhaltende Krankheitsaktivität ist wie zu erwarten assoziiert mit Amenorrhoe und Sub-/Infertilität (46). Tritt eine Schwangerschaft ein, nimmt während dieser die Krankheitsaktivität der AIH meist ab. Das maternale und fötale Risiko ist aber erhöht, insbesondere wenn die Krankheit zu Beginn der Schwangerschaft nicht in Remission ist (mehr Frühgeburtlichkeit, Gestationsdiabetes, Präeklampsie, fötale Wachstumsretardierung) (41, 47). Deshalb sollten Thiopurine (alternativ Glucocorticoide) als Erhaltungstherapie während der Schwangerschaft fortgeführt werden. Der Abfall der protektiven, hohen Östrogenspiegel kann postpartum jedoch rasch zu einem erneuten AIH-Schub führen, was mittels präemptiver Erhöhung der Steroiddosis entsprechend antizipiert werden kann.

2.1.2 Primär Sclerosierende Cholangitis

Die PSC ist eine Autoimmunerkrankung der Gallenwege, deren Diagnose bei erhöhten Cholestaseparametern mittels Bildgebung (MRI mit MRCP) erfolgt – siehe dazu auch Foliensatz Folie 8. Im Unterschied zur AIH und PBC, sind bei der PSC Männer ca. 3 bis 4x so häufig betroffen wie Frauen. Die therapeutischen Optionen sind sehr beschränkt. Die Gabe von Ursodeoxycholsäure (UDCA) vermag laborchemische Surrogatparameter für den Krankheitsverlauf zu verbessern und wird deshalb, auch mangels Alternativen, empfohlen, obwohl kein Einfluss auf das Überleben gezeigt werden konnte (33, 48). Die PSC tritt häufig in Kombination mit einer CED auf und geht einher mit einem erhöhten Risiko für cholangio-, hepatozelluläre und kolorektale Karzinome (49). Das weibliche Geschlecht ist ein vorteilhafter prognostischer Faktor, da Männer häufiger HCCs und cholangiozelluläre Karzinome entwickeln und eine höhere Mortalität bzw. kürzeres transplantationsfreies Überleben aufweisen (50, 51). Auch nach Lebertransplantation haben Männer einen etwas schlechteren Verlauf (kürzeres «graft survival» durch häufigere Abstossung und PSC-Rezidive im Transplantat) (51, 52).

2.1.2.1 Schwangerschaft/Stillen

Die Schwangerschaft hat auf den Verlauf der PSC keinen negativen Effekt, bei einigen Patientinnen kann es aber zu einer zeitweisen Zunahme von Pruritus gegen Ende der Schwangerschaft kommen (53). Sofern noch keine höhergradige Fibrose/Zirrhose vorliegt, ist bei der PSC kein schlechteres maternales oder fötales Outcome zu erwarten (41, 54). Die Gabe von UDCA ist sicher während Schwangerschaft und Stillzeit (53, 55).

2.2 (Anti-)Konzeption und Schwangerschaft bei Leberzirrhose

Die Kupfer-Spirale wie auch Östrogen- und/oder Progesteron-haltige Antikonzeptiva werden bei der AIH wie auch den cholestatischen Lebererkrankungen bis zum Stadium der kompensierten Leberzirrhose als sicher angesehen (33, 41, 56). Bei dekompensierter Leberzirrhose ist beim Einsatz von Östrogenen Vorsicht geboten, da diese durch die verminderte hepatische Metabolisierung akkumulieren können (56).

Alle Patientinnen mit autoimmunen Lebererkrankungen sollten präkonzeptionell an einem spezialisierten Zentrum entsprechend untersucht und beraten werden (41) – siehe dazu auch Foliensatz Folie 9. Es muss ein Screening für das Vorliegen einer höhergradigen Fibrose/Zirrhose und portaler Hypertonie erfolgen, da diese mit Auftreten maternaler und fötaler Komplikationen assoziiert sind. Insbesondere das Risiko für Oesophagusvarizenblutungen ist im 2. Trimester und während der Geburt deutlich erhöht, weshalb bereits vor der Konzeption ein endoskopisches Varizenscreening empfohlen wird (41). Ist dies nicht erfolgt, kann die Endoskopie auch noch während der Schwangerschaft im 2. Trimester durchgeführt werden.

3 Literaturverzeichnis

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54 e42; quiz e30.
2. Ng SC, Kaplan GG, Tang W, Banerjee R, Adigopula B, Underwood FE, et al. Population Density and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Population-Based Study in 13 Countries or Regions in Asia-Pacific. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(1):107-15.
3. Zhou M, He J, Shen Y, Zhang C, Wang J, Chen Y. New Frontiers in Genetics, Gut Microbiota, and Immunity: A Rosetta Stone for the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8201672.
4. Liu TC, Stappenbeck TS. Genetics and Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Annu Rev Pathol*. 2016;11:127-48.
5. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2001;2(9):777-80.
6. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(3):347-69.
7. Greuter T, Manser C, Pittet V, Vavricka SR, Biedermann L, on behalf of Swiss Ibdnet aowgotSSoG. Gender Differences in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*. 2020;101 Suppl 1:98-104.
8. Kane SV, Sable K, Hanauer SB. The menstrual cycle and its effect on inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: a prevalence study. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(10):1867-72.
9. Rosenblatt E, Kane S. Sex-Specific Issues in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015;11(9):592-601.
10. Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(9):737-44.
11. Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, Pittet V, Michetti P, Felley C, et al. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(3):496-505.
12. Shah SC, Khalili H, Chen CY, Ahn HS, Ng SC, Burisch J, et al. Sex-based differences in the incidence of inflammatory bowel diseases-pooled analysis of population-based studies from the Asia-Pacific region. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(7):904-11.
13. Severs M, Spekhorst LM, Mangen MJ, Dijkstra G, Lowenberg M, Hoentjen F, et al. Sex-Related Differences in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results of 2 Prospective Cohort Studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(6):1298-306.
14. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;124(1):40-6.
15. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic Exposure and IBD Development Among Children: A Population-Based Cohort Study. *Pediatrics*. 2012;130(4):E794-E803.
16. Zelinkova Z, Stokkers PC, van der Linde K, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP, van der Woude CP. Maternal imprinting and female predominance in familial Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2012;6(7):771-6.
17. Svyryd Y, Hernandez-Molina G, Vargas F, Sanchez-Guerrero J, Segovia DA, Mutchinick OM. X chromosome monosomy in primary and overlapping autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2012;11(5):301-4.
18. Mazor Y, Maza I, Kaufman E, Ben-Horin S, Karban A, Chowers Y, et al. Prediction of disease complication occurrence in Crohn's disease using phenotype and genotype parameters at diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2011;5(6):592-7.
19. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, Hesselink-van de Kruijs MA, Cilissen M, Engels LG, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):371-83.
20. Greuter T, Piller A, Fournier N, Safroneeva E, Straumann A, Biedermann L, et al. Upper

- Gastrointestinal Tract Involvement in Crohn's Disease: Frequency, Risk Factors, and Disease Course. *J Crohns Colitis*. 2018;12(12):1399-409.
21. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1116-22.
22. Sebastian S, Hernandez V, Myrelid P, Kariv R, Tsianos E, Toruner M, et al. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO pathogenesis scientific workshop (I). *J Crohns Colitis*. 2014;8(1):5-18.
23. Soderlund S, Brandt L, Lapidus A, Karlen P, Brostrom O, Lofberg R, et al. Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1561-7; quiz 818-9.
24. Walldorf J, Krummenerl A, Engler K, Busch J, Dollinger MM, Seufferlein T, et al. Health care for osteoporosis in inflammatory bowel disease: unmet needs in care of male patients? *J Crohns Colitis*. 2013;7(11):901-7.
25. Schule S, Rossel JB, Frey D, Biedermann L, Scharl M, Zeitz J, et al. Widely differing screening and treatment practice for osteoporosis in patients with inflammatory bowel diseases in the Swiss IBD cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(22):e6788.
26. Hauser W, Janke KH, Klump B, Hinz A. Anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: comparisons with chronic liver disease patients and the general population. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(2):621-32.
27. Bager P, Befrits R, Wikman O, Lindgren S, Moum B, Hjortswang H, et al. Fatigue in out-patients with inflammatory bowel disease is common and multifactorial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(1):133-41.
28. Blumenstein I, Herrmann E, Filmann N, Zosel C, Tacke W, Bock H, et al. Female patients suffering from inflammatory bowel diseases are treated less frequently with immunosuppressive medication and have a higher disease activity: a subgroup analysis of a large multi-centre, prospective, internet-based study. *J Crohns Colitis*. 2011;5(3):203-10.
29. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):674-84.
30. Lie MRKL, Kreijne JE, van der Woude CJ. Sex Is Associated with Adalimumab Side Effects and Drug Survival in Patients with Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2017;23(1):75-81.
31. Liver EAftSot. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63(4):971-1004.
32. easloffice@easloffice.eu EAftSotLEa, Liver EAftSot. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145-72.
33. easloffice@easloffice.eu EAftSotLEa, Liver EAftSot. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2022;77(3):761-806.
34. Invernizzi F, Cilla M, Trapani S, Guarino M, Cossiga V, Gambato M, et al. Gender and Autoimmune Liver Diseases: Relevant Aspects in Clinical Practice. *J Pers Med*. 2022;12(6).
35. Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2010;139(1):58-72.e4.
36. Bogdanos DP, Choudhuri K, Vergani D. Molecular mimicry and autoimmune liver disease: virtuous intentions, malign consequences. *Liver*. 2001;21(4):225-32.
37. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev*. 2007;28(5):521-74.
38. Cao H, Zhu B, Qu Y, Zhang W. Abnormal Expression of ER α in Cholangiocytes of Patients With Primary Biliary Cholangitis Mediated Intrahepatic Bile Duct Inflammation. *Front Immunol*. 2019;10:2815.
39. Asselta R, Paraboschi EM, Gerussi A, Cordell HJ, Mells GF, Sandford RN, et al. X Chromosome Contribution to the Genetic Architecture of Primary Biliary Cholangitis. *Gastroenterology*. 2021;160(7):2483-95.e26.
40. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *Lancet*. 2013;382(9902):1433-44.
41. easloffice@easloffice.eu EAftSotLEa, Liver EAftSot. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. *J Hepatol*. 2023.
42. Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2008;48(1):140-7.
43. Montano-Loza AJ, Ronca V, Ebadi M, Hansen BE, Hirschfield G, Elwir S, et al. Risk factors and outcomes associated with recurrent autoimmune hepatitis following liver transplantation. *J Hepatol*. 2022;77(1):84-97.

44. Rahim MN, Ran S, Shah S, Hughes S, Heneghan MA. Safety and Efficacy of Budesonide During Pregnancy in Women With Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*. 2021;73(6):2601-6.
45. Wang CW, Grab J, Tana MM, Irani RA, Sarkar M. Outcomes of pregnancy in autoimmune hepatitis: A population-based study. *Hepatology*. 2022;75(1):5-12.
46. Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, Heneghan MA. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun*. 2012;38(2-3):J239-44.
47. Stokkeland K, Ludvigsson JF, Hultcrantz R, Ekbom A, Höijer J, Bottai M, et al. Increased risk of preterm birth in women with autoimmune hepatitis - a nationwide cohort study. *Liver Int*. 2016;36(1):76-83.
48. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med*. 1997;336(10):691-5.
49. 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(4):383-90.
50. Weismüller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, Imam M, Lenzen H, Ponsioen CY, et al. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1975-84.e8.
51. Berenguer M, Di Maira T, Baumann U, Mirza DF, Heneghan MA, Klempnauer JL, et al. Characteristics, Trends, and Outcomes of Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis in Female Versus Male Patients: An Analysis From the European Liver Transplant Registry. *Transplantation*. 2021;105(10):2255-62.
52. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol*. 2017;67(6):1298-323.
53. Wellge BE, Sterneck M, Teufel A, Rust C, Franke A, Schreiber S, et al. Pregnancy in primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2011;60(8):1117-21.
54. Cauldwell M, Mackie FL, Steer PJ, Heneghan MA, Baalman JH, Brennand J, et al. Pregnancy outcomes in women with primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2020;127(7):876-84.
55. de Vries E, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in pregnancy? *J Hepatol*. 2019;71(6):1237-45.
56. Sridhar A, Cwiak CA, Kaunitz AM, Allen RH. Contraceptive Considerations for Women with Gastrointestinal Disorders. *Dig Dis Sci*. 2017;62(1):54-63.