

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

Oktober 2025 – AWMF-Registernummer: 021 - 027

Autoren

Christian A. Hudert¹, Martin Jankofsky², Verena Keitel-Anselmino³, Marcin Krawczyk⁴, Andreas Kremer⁵, Frank Lammert⁶, Eberhard Lurz⁷, Petra Lynen⁸, Eva-Doreen Pfister⁹, Christian P. Strassburg¹⁰, Ekkehard Sturm¹¹, Marcial Sebode^{12, 13}, Ansgar W. Lohse^{12, 13}, Philip Bufler^{1,14}

Collaborators

Ulrich Baumann, Jan Beime, Sena Blümel, Katja Deterding, Leona Dold, Matthias Dollinger, Mireen Friedrich-Rust, Dirk Grothues, Carsten Hagenbeck, Steffen Hartleif, Bianca Hegen, André Hörning, Norman Junge, Berit Kunze-Hullmann, Andreas H. Mahnken, Michael Melter, Uta Merle, Marion Muche, Christine Mundlos, Ulrich Pecks, Moritz Peiseler, Milad Rezvani, Burkhard Rodeck, Christoph Sarrazin, Peter Schirmacher, Andreas Schnitzbauer, Christoph Schramm, Sebastian Schulz-Jürgensen, Christoph Slavetinsky, Amelie Stalke, Frank Tacke, Ingo van Thiel, Barbara Wildhaber

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

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Philip Bufler

Klinik für Pädiatrie m. S. Gastroenterologie, Nephrologie und Stoffwechselmedizin

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum

Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

E-Mail: philip.bufler@charite.de

Institute

1. Klinik für Pädiatrie m. S. Gastroenterologie, Nephrologie und Stoffwechselmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Deutschland
2. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland
3. Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg, Deutschland
4. Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland
5. Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz
6. Vizepräsident und Vorstand für Krankenversorgung, Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Hannover, Deutschland
7. Medizinische Klinik II, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland
8. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Berlin, Deutschland
9. Abteilung Kinderheilkunde II Pädiatr. Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Hannover, Deutschland
10. Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland
11. Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland
12. I. Medizinische Klinik und Poliklinik Gastroenterologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland
13. Europäisches Referenznetzwerk für seltene Lebererkrankungen (ERN RARE-LIVER)
14. Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit (DZKJ), Standort Berlin, Deutschland

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	8
Abbildungsverzeichnis	8
Zusammenfassung.....	9
Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick	12
1 Informationen zur Leitlinie	14
1.1 Herausgeber.....	14
1.2 Geltungsbereich und Zweck.....	15
1.3 Zielorientierung der Leitlinie	15
1.4 Versorgungsbereich	15
1.5 Anwenderzielgruppe/Adressaten	15
1.6 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen	16
1.7 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften	16
1.8 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung Patientenvertretung	17
2 Methodologisches Vorgehen	20
2.1 Grundlagen der Methodik.....	20
2.2 Externe Begutachtung und Verabschiedung.....	22
2.2.1 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen.....	22
2.2.2 Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie.....	22
2.2.3 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	23
2.3 Verbreitung und Implementierung.....	25
2.3.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung	25
2.3.2 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	25
3 Redaktioneller Hinweis	26
3.1 Geschlechtsneutrale Formulierung	26
3.2 Partizipative Entscheidungsfindung	26
3.3 Besonderer Hinweis	26
1 Leitlinie – Gallensäuresynthesestörungen	27
1.1 Klinisches Bild und Differentialdiagnosen	27
1.2 Ätiologie und Pathogenese	28
1.3 Diagnostik.....	30
1.4 Therapie	31
1.5 Monitoring und Verlaufskontrollen.....	32
2 Leitlinie - Biliäre Stoffwechselstörungen	34
2.1 Klinisches Bild und Differentialdiagnosen	34
2.2 Ätiologie und Pathogenese	36
2.3 Diagnostik.....	37
2.4 Therapie	40

2.5	Monitoring und Verlaufskontrollen.....	42
2.6	Komplikationen und Prognose	42
2.7	Spezifische Aspekte zur Transition bei CNS.....	43
3	Leitlinie - Syndromale Erkrankungen mit Cholestase	45
3.1	Definition und Differentialdiagnosen	45
3.2	Diagnostik.....	45
3.3	Spezifische syndromale Erkrankungen mit Cholestase	46
3.3.1	Alagille-Syndrom.....	46
3.3.2	Weitere syndromale Erkrankungen mit Cholestase.....	48
4	Leitlinie – PFIC und BRIC	53
4.1	Klinisches Bild und Differentialdiagnose	53
4.2	Ätiologie und Pathogenese	54
4.3	Klinisches Bild	56
4.3.1	PFIC	56
4.3.2	BRIC.....	57
4.4	Diagnostik und Monitoring.....	57
5	Leitlinie – Intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP).....	61
5.1	Klinisches Bild	61
5.2	Ätiologie und Pathogenese	61
5.3	Diagnostik.....	61
5.4	Therapie	63
5.5	Geburtseinleitung	65
5.6	Weitere Empfehlungen.....	66
6	Leitlinie – Diagnostik (Genetik, Serumanalytik, Gallensäuren, Radiologie)	67
7	Leitlinie - Therapiekonzepte der genetisch-cholestatichen Lebererkrankungen	74
7.1	Herausforderungen in der Versorgung von Patienten mit genetisch-cholestatichen Lebererkrankungen	74
7.2	Übergeordnete Therapiekonzepte	75
7.2.1	Ernährung	75
7.2.2	Substitution fettlöslicher Vitamine.....	76
7.2.3	Therapie des cholestatichen Pruritus.....	78
7.2.4	Konservative Therapie des cholestatichen Pruritus.....	79
7.2.5	Chirurgische Therapie des cholestatichen Pruritus	80
7.2.6	Therapiemonitoring	82
7.3	Krankheitsspezifische Therapiekonzepte.....	82
7.3.1	Alagille Syndrom	82
7.3.2	Progressive intrahepatische familiäre Cholestase (PFIC).....	84
8	Leitlinie - Transition.....	91
	Literaturverzeichnis	92

Abkürzungsverzeichnis

AP	alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase, syn.: GPT
ALV	akutes Leberversagen
<i>ABCB4</i>	ATP-binding cassette 4 Gen
<i>ABCB11</i>	ATP-binding cassette 11 Gen
<i>ABCC2</i>	ATP binding cassette subfamily C member 2 Gen
<i>ABCD3</i>	ATP-binding cassette (ABC) transporter Gen
<i>ACOX2</i>	Acyl CoA Oxidase 2 Gen
AFLP	Schwangerschaftsfettleber, engl. Acute fatty liver of pregnancy
AIBD	Antikörper-induzierte BSEP Defizienz, engl.: antibody-induced BSEP deficiency
<i>AKR1D1</i>	Aldo-Keto Reductase Family 1 Member D1 Gen
AMA	Antimitochondriale Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
ARCS	Arthrogyposis-renal dysfunction-cholestasis syndrome
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
ARPKD	Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung
AST	Aspartat-Aminotransferase, syn.: GOT
<i>ATB8B1</i>	ATPase phospholipid transporting 8B1 Gen, syn.: FIC1 Gen
ATP	Adenosintriphosphat
ATX	Autotaxin
AUC	engl.: area under the curve
BASD	Angeborene Erkrankungen der Gallensäuresynthese, engl.: bile acid synthesis disorders
BAAT	Aminoacid-N-acyltransferase
BMI	Body mass index
BRENS	Biliary, Renal, Neurologic, and Skeletal syndrome
BRIC	benigne rekurrende intrahepatische Cholestase
BSEP	Gallensalz-Exportpumpe, engl.: bile salt export pump
BSS	Bilirubin-Stoffwechselstörungen
CCA	Cholangiokarzinom
CDG	angeborene Glykosylierungsstörungen, engl.: congenital disorder of glycosylation
CHE	Cholinesterase
cMOAT	canalicular multispecific organic anion transporter
CNS	Crigler-Najjar-Syndrom
CT	Computertomographie
CTX	Cerebrotendinöse Xanthomatose
<i>CYP7A1</i>	cytochrome P450 family 7 subfamily A member 1 Gen

<i>CYP7B1</i>	cytochrome P450 family 7 subfamily B member 1 Gen
<i>DCDC2</i>	doublecortin domain containing 2 Gen
DEXA	Dual-energy x-ray absorptiometry
DJS	Dubin-Johnson Syndrom
EASL	European Association for the Study of the Liver
ED	Einzeldosis
EHK	enterohepatischer Kreislauf
ESRD	terminale Niereninsuffizienz, engl.: end stage renal disease
FXR	Farsenoid X Rezeptor
<i>FIC1</i>	familial intrahepatic cholestasis 1 Gen, syn.: <i>ATB8B1</i>
GGT	Gammaglutamyltransferase
GMS	Gilbert-Meulengracht Syndrom
GS	Gesamtserumgallensäuren
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard ratio
<i>HSD3B7</i>	hydroxy-delta-5-steroid dehydrogenase, 3 beta- and steroid delta-isomerase 7 Gen
HELLP	Hämolyse, erhöhte Leberenzyme, erniedrigte Thrombozyten, engl.: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
IBAT	ilealer Gallensäuretransporter, engl.: ileal bile acid transporter, syn.: ASBT
IBATi	IBAT-Inhibitor
ICP	intrahepatische Schwangerschaftscholestase, engl.: intrahepatic cholestasis of pregnancy
ILVASC	Neonatale Ichthyose -sklerosierende Cholangitis-Syndrom
IMNEPD2	Infantile-onset multisystem neurologic, endocrine, and pancreatic disease-2
INR	internationale normalisierte Ratio
IQR	Interquartilsabstand, engl.: interquartil range
ItchRO	engl.: Itch Reported Outcome
<i>JAG1</i>	Jagged1 Gen
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LeiSe LebEr	Leitlinien für Seltene Lebererkrankungen
LPA	Lysophosphatidsäure
LPAC	engl.: Low-Phospholipid-Associated Cholelithiasis
LPC	Lysophosphatidylcholin
MCT	Mittelkettige Triglyzeride, engl.: medium-chain triglycerides
MDR3	multidrug resistance protein 3

MELD	Model of End Stage Liver Disease
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRP2	multidrug resistance related protein 2
MRT	Magnetresonanztomographie
MYO5B	Myosin 5B Gen
NEDMSC	Neurodevelopmental Disorder with Microcephaly, Seizures, and neonatal Cholestasis
<i>NOTCH2</i>	Neurogenic locus notch homolog protein 2 Gen
<i>OATP1B1/3</i>	Organic anion transporting polypeptide 1B1/3 Gen
OBAIRH	Obesity, early-onset, with adrenal insufficiency and red hair
OMIM	engl.: Online Mendelian Inheritance in Man
OOHE	Osteotohepatoenteric Syndrome
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PEBD	partielle externe biliäre Drainage
<i>PEX1/5</i>	Peroxin-1/5 Gen
PFIC	Progressive familiäre intrahepatische Cholestase
PIBD	partielle interne biliäre Drainage
PILBD	paucity of interlobular bile ducts
PPTM	putative Null- bzw. proteintrunkierende Variante (<i>predicted protein-truncating mutation</i>)
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RR	Relatives Risiko
RS	Rotor-Syndrom
<i>SLC27A5</i>	solute carrier family 27 member 5 Gen
<i>SLCO1B1/3</i>	solute carrier organic anion transporter family member 1B1/3 Gen
SSC	sekundär sklerosierende Cholangitis
SSW	Schwangerschaftswoche
<i>TJP2</i>	tight junction protein 2 kodierendes Gen, syn.: ZO2
UDCA	Ursodeoxycholsäure
<i>UGT1A1</i>	UDP-Glukuronosyltransferase-1A1 Gen
VCTE	Vibration-Controlled Transient Elastography, syn.: Fibroscan
WES	Whole exome sequencing
WGS	Whole genome sequencing
ZNS	Zentrales Nervensystem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Steuergruppe.....	17
Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe	18
Tabelle 3: Schema zur Graduierung von Empfehlungen	20
Tabelle 4: Einteilung der Konsensstärke.....	22
Tabelle 5: Formen der BASD	28
Tabelle 6: Update Klinisches Bild und Diagnostik von Bilirubin-Stoffwechselstörungen	35
Tabelle 7: Therapie bei Bilirubin-Stoffwechselstörungen	41
Tabelle 8: Wechselwirkungen mit der UGT1A1-Aktivität bei Gilbert-Meulengracht-Syndrom.....	43
Tabelle 9: Klinisch-diagnostische Kriterien des Alagille-Syndoms ¹⁰¹	46
Tabelle 10: Syndromale Erkrankungen mit Cholestase ¹	48
Tabelle 11: Formen der PFIC.....	54
Tabelle 12: ItchRo Skala	78

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Methodik der internationalen GRADE Working Group (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [modifiziert Schünemann 2013] ¹	21
Abbildung 2: Diagnostik bei V. a. Gallensäureynthesestörung	31
Abbildung 3: Abstimmung Risikostratifizierung bei Schwangeren mit Verdacht auf ICP [starker Konsens]	62
Abbildung 4: Flowchart Differentialdiagnostisches Vorgehen bei Cholestase [Konsens].	68

Zusammenfassung

Die Beschreibung, Diagnostik und Therapie von genetisch-cholestatichen Erkrankungen hat durch das Zeitalter der molekularen Medizin und der modernen Humangenetik deutliche Fortschritte erlebt. So werden z. B. kontinuierlich neue krankheitsursächliche Varianten mit Bezug auf die Gallensäuresekretion definiert und die Blockade der Gallensäurewiederaufnahme wurde kürzlich als neue therapeutische Klasse der medikamentösen Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs etabliert.

Genetisch-cholestatiche Erkrankungen sind überwiegend sehr selten und durch eine monogene Ätiologie mit zumeist autosomal-rezessivem Erbgang charakterisiert. Ein Teil der genetisch-cholestatichen Erkrankungen tritt als syndromale Form bzw. Multisystemerkrankung auf. Die Cholestase kann sich bereits beim Neugeborenen zeigen oder erst im Jugend- oder Erwachsenenalter manifestieren. Der cholestatiche Pruritus kann eine bedeutsame Einschränkung der Lebensqualität bewirken. In allen Lebensaltern können sich schwerwiegende hepatische und systemische Komplikationen entwickeln.

Nicht erkannt und unbehandelt können genetisch-cholestatiche Erkrankungen z.B. mit einer intrakraniellen Blutung als schwerer Komplikation des Vitamin-K Mangels im Säuglingsalter in Erscheinung treten oder bereits im frühen Kindesalter zu einer Leberzirrhose mit Notwendigkeit einer Lebertransplantation führen. Des Weiteren weisen einige cholestatich-genetische Erkrankungen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von malignen Tumoren auf. Eine frühzeitige Diagnose und Einleitung einer geeigneten Therapie sowie eine geeignete Surveillance sind entscheidend für die Morbidität und Mortalität. Die vorliegende Leitlinie soll hierfür praxisnahe Handlungspfade zur Diagnosestellung sowie die übergeordneten und spezifischen Therapiekonzepte der genetisch-cholestatichen Erkrankungen darlegen.

Diese Leitlinie behandelt die Gallensäuresynthesestörungen (BASD), Bilirubinstoffwechselstörungen (BSS), syndromale Erkrankungen mit Cholestase, die progressive intrahepatische familiäre Cholestase (PFIC) einschließlich der benignen rekurrenden intrahepatischen Cholestase (BRIC) sowie die intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP). Nicht diskutiert werden in dieser Leitlinie der Alpha1-Antitrypsin Mangel und die extrahepatische Gallengangatresie (siehe AWMF S2k-Leitlinie Cholestase im Neugeborenenalter).

Bei den BASD führen Strukturdefekte während der Gallensäurebiosynthese zu dysfunktionalen und toxischen Gallensäure-Derivaten, die meist bereits in der Neonatalzeit klinisch manifest werden und je nach Untertyp einen variierenden Schweregrad bis hin zu fatalen Verläufen im Kleinkindalter aufweisen. Die Messung der Gallensäuren im Serum ergibt bei den BASD typischerweise normale oder erniedrigte Werte, diagnostisch entscheidend ist die massenspektrographische Typisierung der Gallensäuren im Urin. Die frühzeitige Diagnose und Behandlung der häufigsten Variante, dem kongenitalem Gallensäuresynthesedefekt Typ 1 (*HSD3B7*) führt zu einer guten Prognose und kann mit einem weitgehend unbeeinträchtigten klinischen Verlauf über mehrere Jahrzehnte einhergehen.

Die benignen Störungen des hepatozellulären Transports von Bilirubin umfassen das Dubin-Johnson-Syndrom (*ABCC2*) und das Rotor-Syndrom (*SLCO1B1/3*) und fallen typischerweise klinisch durch rezidivierende milde Ikterusepisoden mit einer gemischten, primär konjugierten Hyperbilirubinämie auf. Neben der definitiven molekulargenetischen Diagnosestellung kann eine Analyse der Koproporphyrine im Urin wegweisend sein, auf invasive Diagnostik wie eine Leberbiopsie sollte verzichtet werden.

Aufgrund der thematischen Nähe werden auch die BSS aus dem Spektrum der fehlerhaften Glukuronidierung (*UGT1A1*) diskutiert: das häufige (Prävalenz >8%), benigne Gilbert-Meulengracht-Syndrom (GMS) sowie das Crigler-Najjar-Syndrom (CNS). Insbesondere die schwere Verlaufsform ohne Restaktivität der UDP-Glucuronosyltransferase beim Typ 1 des CNS erfordert eine hohe Expertise in der Behandlungsführung. Hier besteht bei einer inadäquaten Therapie der potenziell massiven unkonjugierten Hyperbilirubinämie ein hohes Risiko für einen Kernikterus.

Syndromale Erkrankungen mit Cholestase weisen neben der typischerweise variablen Leberbeteiligung weitere definierte Stigmata bzw. Organbeteiligungen auf. Ein klassischer Vertreter ist das Alagille-Syndrom (ALGS, *JAG1*, *NOTCH2*), welches neben der intrahepatischen Duktopenie durch eine typische Fazies und die Beteiligung des Herzens (z.B. Pulmonalarterienstenose), des Skeletts (Schmetterlingswirbel) sowie des Auges (Embryotoxon posterior) beschrieben ist.

Die PFIC umfasst eine Gruppe von genetisch-cholestatichen Erkrankungen mit zugrundeliegender Störung der hepatozellulären Gallesekretion. Die PFIC-Typ 1 (syn. FIC1-Defizienz, *ATP8B1*) und PFIC-Typ 2 (syn. BSEP-Defizienz, *ABCB11*) betreffen mechanistisch direkt die Funktion des Gallensäure-Transporters. Klinisch ist mit Ausnahme der PFIC Typ 3 (syn. MDR3-Defizienz, *ABCB4*) das Vorliegen einer normwertigen GGT typisch. Die GGT-negativen PFIC-Formen können typischerweise als neonatale Cholestase bereits nach der Geburt symptomatisch werden. Neben der potenziell schwerwiegenden Leberschädigung bis hin zur Notwendigkeit einer Lebertransplantation ist ein erhöhtes Risiko für ein Lebermalignom bei fast allen PFIC-Formen zu beobachten und erfordert eine regelhafte Surveillance.

Varianten in *ATP8B1* und *ABCB11* mit klinisch rekurrerender schwerer Cholestase und ausgeprägtem cholestatichem Pruritus ohne Nachweis einer chronischen Lebererkrankung im symptomfreien Intervall werden als BRIC bezeichnet und treten typischerweise frühestens ab der Pubertät auf.

Eine weitere transiente klinische Manifestation von Varianten der PFIC Gene betrifft die ICP, wobei sich die ICP auch unabhängig von einer PFIC entwickeln kann. Das klinische Hauptsymptom der ICP ist ein ausgeprägter Pruritus, seltener auch ein Ikterus oder Vitamin K Mangel. Zur Behandlung des Pruritus bei der ICP kommen primär Ursodeoxycholsäure (UDCA) und topische Anwendungen zum Einsatz. Frauen mit ICP tragen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung hepatobiliärer (z.B. Gallensteine) sowie metabolischer Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus).

Bei klinischem Verdacht auf eine genetisch-cholestatiche Erkrankung sollte neben einer laborchemischen Analyse (u.a. Transaminasen, GGT, GS, fettlösliche Vitamine, Gerinnung) bei Kindern frühzeitig eine genetische Diagnostik als „whole exome sequencing“ (WES) oder „whole genome sequencing“ (WGS) angestrebt werden. Die Veranlassung der humangenetischen Untersuchung sowie eine humangenetische Beratung sollen hierbei gemäß Gendiagnostikgesetz erfolgen. Weitere diagnostische Methoden umfassen die Abdomensonographie (auch zur Tumorsurveillance im Verlauf) sowie die Leberlastographie.

Übergeordnete Therapiekonzepte von genetisch-cholestatichen Lebererkrankungen umfassen die Ernährungstherapie (erhöhter Kalorienbedarf, Anreicherung mit mittelkettigen Triglyceriden, MCT), die Supplementation von fettlöslichen Vitaminen sowie die medikamentöse und chirurgische Intervention (z.B. zur Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs). Wichtige Therapieziele sind das Erreichen

eines adäquaten Ernährungsstatus und das Sicherstellen eines guten Gedeihens, der Ausgleich eines resorptionsbedingten Mangels an Makro- und Mikronährstoffen sowie die Kontrolle des cholestatischen Pruritus und letztlich die Verlängerung des Überlebens mit der eigenen Leber durch die Reduktion eines chronisch-toxischen Leberparenchymschadens. Die medikamentöse Hemmung der Gallensäurewiederaufnahme durch die spezifische Blockade ilealer Transporter (IBAT-Inhibitor, IBATi) stellt eine neue Medikamentenklasse dar, welche seit kurzem zur Verfügung steht und eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit in der Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit PFIC und ALGS aufweist. Inwieweit die IBATi Therapie auch das Überleben mit der eigenen Leber verlängern kann, ist Gegenstand laufender Studien.

In dieser Leitlinie wurde konzeptionell die enge Zusammenarbeit von Pädiatern und Internisten angestrebt, um dem hohen Versorgungsanspruch dieser komplexen Erkrankungen über alle Lebensalter Sorge zu tragen. Aufgrund der verbesserten Therapiemöglichkeiten verändert sich die Lebensqualität und -erwartung der Patienten nachhaltig positiv, was zum Anspruch einer obligaten Transition von Jugendlichen mit genetisch-cholestatichen Lebererkrankungen in die Erwachsenenmedizin führt. Strukturell implementierte Versorgungswerkzeuge wie das Berliner Transitionsprogramm sind Vorreiter und sollten bundesweit Anwendung finden.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Gallensäuresynthesestörungen

- Empfehlung 1.1: Bei konjugierter Hyperbilirubinämie und normwertiger GGT, ohne Erhöhung der Serumgallensäuren und ohne Juckreiz, **sollten** differentialdiagnostisch Störungen der Gallensäuresynthese ausgeschlossen werden
- Empfehlung 1.4: Gallensäuresynthesestörungen **sollen** frühzeitig und je nach Genotyp mit Cholsäure oder Chenodeoxycholsäure behandelt werden.

Bilirubin-Stoffwechselstörungen

- Empfehlung 2.1: Bei Vorliegen einer unkonjugierten Hyperbilirubinämie oder einer gemischt konjugierten/unkonjugierten Hyperbilirubinämie ohne Zeichen für Hämolyse, Cholestase oder Leberzellschädigung **sollten** unabhängig vom Lebensalter differentialdiagnostisch Bilirubinstoffwechselstörungen abgeklärt werden
- Empfehlung 2.3: Bei Bilirubin-Stoffwechselstörungen (Gilbert-Meulengracht-Syndrom, Crigler-Najjar-Syndrom, Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom) **sollte** keine invasive Diagnostik wie eine Leberbiopsie oder ERCP durchgeführt werden

Syndromale Erkrankungen mit Cholestase

- Empfehlung 3.6: Bei der Diagnose und der Nachsorge eines Patienten mit Alagille-Syndrom **sollen** hepatische und extrahepatische (z.B. kardiale, nephrologische, neurovaskuläre) Manifestationen berücksichtigt werden.

PFIC und BRIC

- Empfehlung 4.2: Patienten mit PFIC haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms (HCC) oder Cholangiokarzinoms (CCA). Diesen Patienten **sollte** nach Diagnosestellung eine regelmäßige, leitliniengerechte Früherkennung (s. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome) angeboten werden.

Intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP)

- Empfehlung 5.2: Bei klinischem Verdacht auf ICP **sollte** unabhängig von den Serumgallensäurenkonzentrationen eine Behandlung mit UDCA eingeleitet werden, um die mütterlichen Symptome zu lindern.
- Empfehlung 5.7: Frauen mit ICP **sollten** über das erhöhte Risiko der Entwicklung von Folgeerkrankungen (z.B. Gallensteine) informiert werden. Pathologische Laborwerte **sollten** spätestens 6 Wochen postpartal und bis zur Normalisierung kontrolliert werden, um die Entwicklung einer chronischen Leber- oder Gallenwegserkrankung abzuklären.

Diagnostik

- Empfehlung 6.1: Bei Kindern mit Ikterus, Pruritus oder Mangel an fettlöslichen Vitaminen **sollten** AST, ALT, GGT, Bilirubin konjugiert und unkonjugiert, Gallensäuren im Serum, Albumin, INR und ein Blutbild bestimmt werden.
Bei Erwachsenen **sollte** zusätzlich die AP bestimmt werden.

- Empfehlung 6.4: Bei Kindern **soll** und bei Erwachsenen **kann** bei Verdacht auf das Vorliegen einer angeborenen cholestatichen Erkrankung eine molekulargenetische Abklärung erfolgen.

Übergeordnete Therapiekonzepte

- Empfehlung 7.3: Bei Kindern und Jugendlichen, die an genetisch bedingten cholestatichen Erkrankungen leiden, **sollte** unter der Substitution von Ergocalciferol (D2) oder Cholecalciferol (D3) ein 25-Hydroxy-Cholecalciferol Spiegel >20 ng/mL (50 nmol/L) und ein Parathormon Spiegel <55 pg/mL (5,8 pmol/L) angestrebt werden.
- Empfehlung 7.4: Bei Patienten mit Alagille-Syndrom und cholestatichem Pruritus, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit Ursodeoxycholsäure, Rifampicin* oder Colestyramin* ansprechen, **sollten** IBAT-Inhibitoren eingesetzt werden.
- Empfehlung 7.10: Bei Patienten mit PFIC 1 und 2 und cholestatichem Pruritus, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit Ursodeoxycholsäure, Rifampicin oder Colestyramin ansprechen, **sollten** IBAT-Inhibitoren eingesetzt werden.
- Empfehlung 7.11: Bei Nachweis oder klinischem Verdacht auf eine ABCB4-bedingte Erkrankung **sollte** eine Therapie mit Ursodeoxycholsäure eingeleitet werden.

1 Informationen zur Leitlinie

Bei der beschriebenen S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) - autoimmune und genetisch-cholestatiche Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“ (AWMF Registernummer 021 - 027) handelt es sich um ein vom G-BA gefördertes Innovationsfondsprojekt.

Im Rahmen des Innovationsfondprojektes „Entwicklung oder Weiterentwicklung ausgewählter medizinischer Leitlinien, für die in der Versorgung besonderer Bedarf besteht“ wird zusammen mit dem Projektträger Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e.V. (DLR) die S2k-Leitlinie „Autoimmune Lebererkrankungen“ über 4 Jahre aktualisiert und weiterentwickelt.

Hierzu wurde ein Leitlinienkonzept zu seltenen Lebererkrankungen erstellt, das aus zwei Modulen besteht: (1) autoimmune und (2) genetisch-cholestatiche Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter.

Die im ersten Schritt erstellte S3-Leitlinie „Autoimmune Lebererkrankungen“ (AILE) ist bereits im Februar 2025 erschienen.

Im zweiten Schritt erfolgte nun – mit dieser Leitlinie – die Neuerstellung der S3-Leitlinie „Genetische Cholestasesyndrome“ (GCS).

1.1 Herausgeber

Federführende Fachgesellschaft

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

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

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

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

1.2 Geltungsbereich und Zweck

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

1.3 Zielorientierung der Leitlinie

Ziel der Leitlinie ist es, in der (kinder-)chirurgischen, gastroenterologischen, gynäkologischen, hausärztlichen, humangenetischen, internistischen, pädiatrischen, pathologischen, bildgebenden, labormedizinischen und transplantationsmedizinischen Praxis einfach anwendbar zu sein.

Darüber hinaus soll die Leitlinie einen Handlungskorridor für häufige Entscheidungen liefern. Weiterhin sollen Diagnose und Therapie verbessert werden, indem Therapieoptionen und diagnostische Pitfalls auf Basis der aktuell verfügbaren wissenschaftlichen Informationen evaluiert werden. Dabei wird ein besonderer Fokus auf die Transitionsmedizin gelegt.

Patientenzielgruppe sind Patienten mit genetisch-cholestatichen Lebererkrankungen jeden Alters.

1.4 Versorgungsbereich

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

1.5 Anwenderzielgruppe/Adressaten

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

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

1.6 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

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

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

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

1.7 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften

- **Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimalinvasive Therapie e.V. (DeGIR)**
A. H. Mahnken (Marburg)
- **Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)**
M. Friedrich-Rust (Frankfurt am Main)
- **Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)**
A. Schnitzbauer (Frankfurt am Main)
- **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)**
C. Hagenbeck (Düsseldorf), U. Pecks (Würzburg)
- **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)**
M. Sebode (Hamburg), C. Sarrazin (Wiesbaden)
- **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendchirurgie e.V. (DGKJCH)**
C. Slavetinsky (Tübingen), B. Wildhaber (Genf)
- **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)**
P. Bufler (Berlin), D. Grothues (Regensburg), C. Hudert (Berlin), S. Hartleif (Tübingen), B. Hegen (Hamburg), E. Lurz (München), M. Melter (Regensburg), E.-D. Pfister (Hannover), B. Rodeck (Osnabrück), S. Schulz-Jürgensen (Hamburg), E. Sturm (Tübingen)
- **Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)/Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen e.V. (BDP)**
P. Schirmacher (Heidelberg)
- **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)**
S. Blümel (Zürich), K. Deterding (Hannover), L. Dold (Bonn), M. Dollinger (Landshut), M. Friedrich-Rust (Frankfurt am Main), A. Hörning (Erlangen), V. Keitel-Anselmino (Magdeburg), M.

Krawczyk (Essen), A. Kremer (Zürich), F. Lammert (Hannover), U. Merle (Heidelberg), M. Muche (Berlin), M. Peiseler (Berlin), M. Sebode (Hamburg), C. Strassburg (Bonn),

- **Deutsche Transplantationsgesellschaft e.V. (DTG)**
C. P. Strassburg (Bonn), M. Melter (Regensburg)
- **Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)**
A. Stalke (Hannover)
- **Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. (GPGE)**
J. Beime (Hamburg), P. Bufler (Berlin), D. Grothues (Regensburg), S. Hartleif (Tübingen), B. Hegen (Hamburg), C. Hudert (Berlin), M. Jankofsky (Hamburg), N. Junge (Hannover), E. Lurz (München), M. Melter (Regensburg), E.-D. Pfister (Hannover), M. Rezvani (Berlin), S. Schulz-Jürgensen (Hamburg), E. Sturm (Tübingen)

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

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

1.8 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung Patientenvertretung

- **Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e.V.**
C. Mundlos (Berlin)
- **Deutsche Leberhilfe e.V.**
I. van Thiel (Köln)
- **Verein Leberkrankes Kind e.V.**
B. Kunze-Hullmann (Essen)

Neben der Steuergruppe ([Tabelle 1](#)) wurden fünf Arbeitsgruppen (AGs) gebildet, die von zwei AG-Leitenden geleitet wurden ([Tabelle 2](#)). In den AGs arbeiteten neben Gastroenterologen (Kinder-)Chirurgen, Endoskopiker, Gynäkologen, Humangenetiker, Internisten, Kinder- und Jugendmediziner, Pathologen, Rheumatologen und Transplantationsmediziner sowie Patientenvertreter mit.

Tabelle 1: Steuergruppe

Name	Ort	Zuständigkeit
U. Baumann	Hannover	GPGE, DGKJ, DGVS
L. Dold	Bonn	DGVS
P. Bufler	Berlin	GPGE, DGKJ
C. Hudert	Berlin	GPGE, DGKJ
M. Krawczyk	Essen	DGVS

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

Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe

AG 1: Gallensäuresynthese- und Bilirubin-Stoffwechselstörungen	AG-Leitung	C. Strassburg, Bonn (DGVS, DTG) P. Bufler, Berlin (GPGE, DGKJ)
	AG-Mitglieder	J. Beime, Hamburg (GPGE) N. Junge, Hannover (GPGE) M. Melter, Regensburg (GPGE, DGKJ, DTG) M. Muche, Berlin (DGVS) M. Peiseler, Berlin (DGVS)
AG 2: Syndromale Erkrankungen mit Cholestase	AG-Leitung	M. Krawczyk, Essen (DGVS) M. Jankofsky, Hamburg (GPGE)
	AG-Mitglieder	K. Deterding, Hannover (DGVS) M. Dollinger, Landshut (DGVS) D. Grothues, Regensburg (GPGE, DGKJ) M. Rezvani, Berlin (GPGE)
AG 3: PFIC, BRIC, LPAC, und ICP	AG-Leitung	F. Lammert, Hannover (DGVS) E.-D. Pfister, Hannover (GPGE, DGKJ)
	AG-Mitglieder	M. Dollinger, Landshut (DGVS) C. Hagenbeck, Düsseldorf (DGGG) B. Hegen, Hamburg (GPGE, DGKJ) C. Hudert, Berlin (GPGE, DGKJ) U. Pecks, Würzburg (DGGG) S. Schulz-Jürgensen, Hamburg (GPGE, DGKJ) I. van Thiel, Köln (Deutsche Leberhilfe)

AG 4: Diagnostisches Vorgehen bei Kindern und Erwachsenen mit Verdacht auf eine cholestatische Erkrankung	AG-Leitung	V. Keitel-Anselmino, Magdeburg (DGVS) E. Lurz, München (GPGE, DGKJ)
	AG-Mitglieder	M. Friedrich-Rust, Frankfurt am Main (DEGUM, DGVS) A. Hörning, Erlangen (DGVS) U. Merle, Heidelberg (DGVS) C. Sarrazin, Wiesbaden (DGIM) P. Schirmacher, Heidelberg (DGP, BDP) A. Stalke, Hannover (GfH)
AG 5: Übergeordnete Therapiekonzepte der genetischen Cholestasesyndrome	AG-Leitung	A. Kremer, Zürich (DGVS) E. Sturm, Tübingen (GPGE, DGKJ)
	AG-Mitglieder	S. Blümel, Zürich (DGVS) L. Dold, Bonn (DGVS) S. Hartleif, Tübingen (GPGE, DGKJ) A. Mahnken, Marburg (DeGIR) A. Schnitzbauer, Frankfurt am Main (DGAV) M. Sebode, Hamburg (DGIM, DGVS) C. Slavetinsky, Tübingen (DGKJCH) B. Wildhaber, Genf (DGKJCH)
AG übergreifend		U. Baumann, Hannover (GPGE, DGKJ, DGVS) B. Kunze-Hullmann, Griesheim (Verein Leberkrankes Kind) P. Lynen, Berlin (DGVS) C. Mundlos, Berlin (ACHSE e.V.) B. Rodeck, Berlin (DGKJ) C. Schramm, Hamburg (DGVS) F. Tacke, Berlin (DGVS)
Koordination		A. W. Lohse, Hamburg (DGVS)

2 Methodologisches Vorgehen

2.1 Grundlagen der Methodik

Schema der Evidenzbewertung

Die Bewertung, Analyse und Darstellung der Evidenz dieser Leitlinie orientierten sich an der Methodik der internationalen GRADE Working Group (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)¹ (siehe

Abbildung 1). Die Details zur Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz sind im Leitlinienreport dargestellt.

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

Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 3: Schema zur Graduierung von Empfehlungen

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

* Der Empfehlungsgrad sowie der Evidenzgrad werden nur bei evidenzbasierten Empfehlungen angegeben. Bei Expertenkonsensbasierten Empfehlungen erfolgt die Graduierung über soll/sollte/kann und über die in der Tabelle angegebene Beschreibung.

**Negativ-Empfehlungen werden entsprechend sprachlich mit „nicht“ ausgedrückt

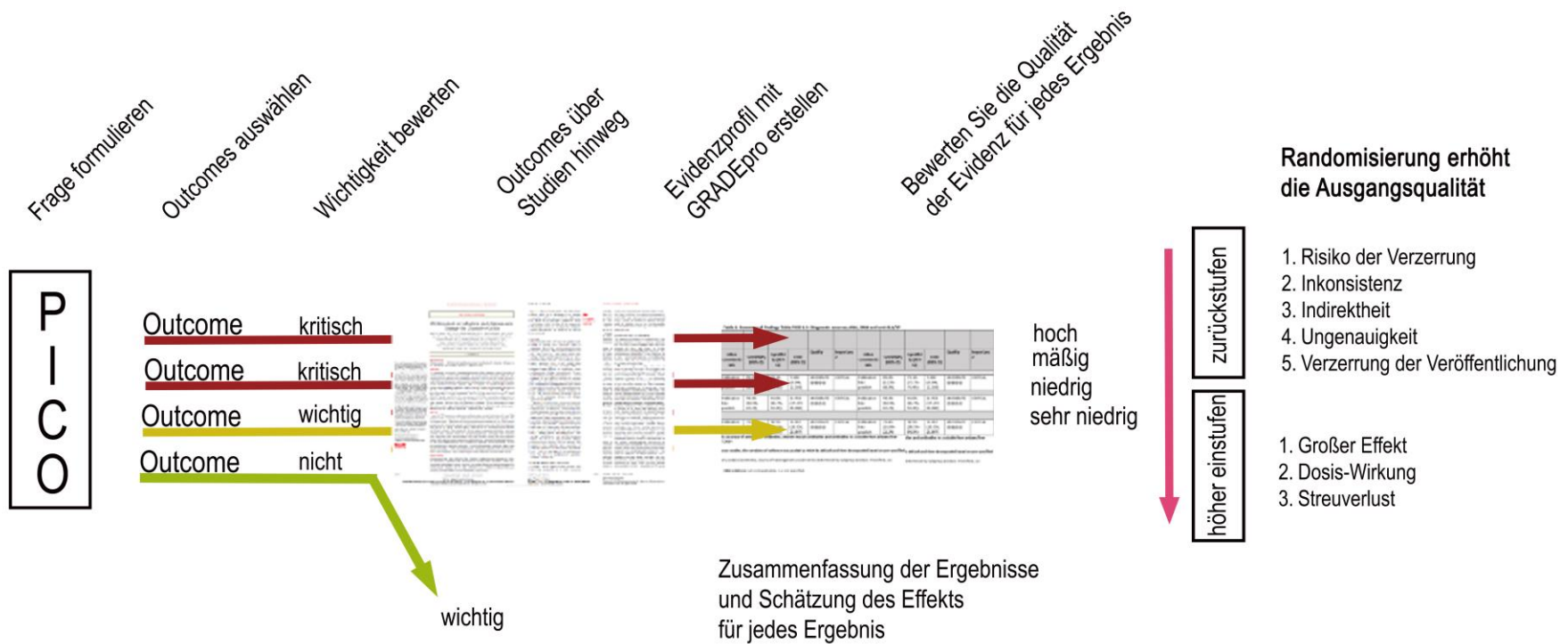


Abbildung 1: Methodik der internationalen GRADE Working Group (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [modifiziert Schönemann 2013]¹

Tabelle 4: Einteilung der Konsensstärke

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	> 95
Konsens	> 75 - 95
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75
Keine mehrheitliche Zustimmung	≤ 50

Statements

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

Expertenkonsens

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

2.2 Externe Begutachtung und Verabschiedung

2.2.1 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Die vollständige Leitlinie wurde von den Vorständen aller beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen begutachtet und konsentiert und stand als Konsultationsfassung für 5 Wochen vom 28. April 2025 bis 31. Mai 2025 der Fachöffentlichkeit zur Kommentierung auf der DGVS Website und bei der AWMF zur Verfügung. Über den DGVS Newsletter wurde um Kommentierung gebeten. Alle Änderungsvorschläge sind im Leitlinienreport dargestellt.

2.2.2 Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte redaktionell unabhängig.

Die Leitlinie wurde durch den Innovationsfonds des G-BA gefördert. Finanziert mit Personalmitteln wurde das Leitliniensekretariat der DGVS, die Konsortialadministration am UKE sowie ein ärztlicher Mitarbeiter des UKE für die methodische Unterstützung des Leitlinienprozesses. Weiter wurden die

Nutzung des Leitlinienportals, das Kickoff-Treffen und die Online-Konsensuskonferenz finanziert. Zudem wurde mit der CGS Group ein externer Dienstleister zur Unterstützung der Literaturrecherche finanziert. Eine weitere finanzielle Beteiligung erfolgte nicht. Mandatstragende und Experten arbeiteten ausschließlich ehrenamtlich.

2.2.3 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

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

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

Als moderat wurden nach dem AWMF-Regelwerk nachfolgende Interessenkonflikte eingestuft:

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

Als Interessenkonflikt in dieser Leitlinie wurde die Zusammenarbeit mit folgenden Firmen identifiziert:

- **Mirum Pharmaceuticals Inc.** als Hersteller des Präparats LIVMARLI (Maralixibat, IBAT Inhibitor). LIVMARLI ist zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit Alagille-Syndrom (ALGS) ab dem Alter von 2 Monaten und zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten ab dem Alter von 3 Monaten zugelassen.
- **Ipsen S.A.** (inkl. Albireo Pharma) als Hersteller der Präparate BYLVAY und KAYFANDA (Odevixibat, IBAT Inhibitor). BYLVAY ist zur Behandlung der PFIC bei Patienten im Alter ab 6 Monaten zugelassen. KAYFANDA ist zur Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit ALGS im Alter ab 6 Monaten zugelassen.

Als hohe Interessenkonflikte wurden Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft) eingestuft,

die zum Ausschluss bei der Abstimmung führten. Hohe Interessenkonflikte mit Bezug zur Leitlinie wurden nicht identifiziert.

Bei beiden Firmen wurde eine Berater- bzw. Gutachtertätigkeit sowie die Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) als moderater Interessenkonflikt eingestuft.

Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit für beide Firmen wurden dann als moderat eingestuft, wenn die damit zusammenhängenden Einnahmen als kritisch angesehen wurden.

Bei den Herstellern Falk Pharma (Präparat: Ursofalk), Intercept Pharma/Advanz (Präparat: Ocaliva [O-beticholic acid]) sowie Nutricia (Präparat: Heparon Säuglingsnahrung) wurde eine Berater- bzw. Gutachtertätigkeit sowie die Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) als geringer Interessenkonflikt eingestuft, da die betreffenden Medikamente seit langem auf dem Markt sind (Ursofalk) und keine oder geringe Relevanz für die Leitlinie besteht.

Im Ergebnis wurden bei 16 Experten moderate Interessenkonflikte festgestellt. Moderate Interessenkonflikte hatten eine Enthaltung bei der Abstimmung zur Folge bzw. es fanden Doppelabstimmungen (1x ohne, 1x mit den Betroffenen, anonyme Abstimmung) statt. Betroffen waren davon in dieser Leitlinie fünf Empfehlungen aus dem Kapitel „Übergeordnete Therapiekonzepte der genetisch-cholestatischen Lebererkrankungen“.

Bei den Empfehlungen 7.4, 7.6, 7.7. und 7.10 gab es bei der Abstimmung keinen Unterschied zwischen Konsensstärken (7.4 [Konsens: 89 % vs. 91 %], 7.6 [starker Konsens: 100 %], 7.7. [starker Konsens: 100 %] und 7.10 [starker Konsens: 100 %]) und bei zwei Empfehlungen wurde sich in jeweils beiden Abstimmungen für die Streichung der Empfehlungen entschieden.

Als schützende Faktoren vor Verzerrung werden darüber hinaus die interdisziplinäre, repräsentative Zusammensetzung der Leitliniengruppe sowie die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation eingeschätzt.

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

Weitere Details zur Konsensuskonferenz sowie die Interessenerklärungen aller Experten sind dem Leitlinienreport zu entnehmen.

2.3 Verbreitung und Implementierung

2.3.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung

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

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

2.3.2 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeit beträgt fünf Jahre (die letzte inhaltliche Bearbeitung erfolgte im Oktober 2025: Gültigkeit bis 31. Oktober 2030). Die Überarbeitung wird durch die Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert werden. Die Steuergruppe wird jährlich den Aktualisierungsbedarf der Leitlinie prüfen. Als Ansprechpartner steht Ihnen die DGVS Geschäftsstelle (leitlinien@dgvs.de) zur Verfügung.

3 Redaktioneller Hinweis

3.1 Geschlechtsneutrale Formulierung

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

3.2 Partizipative Entscheidungsfindung

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

3.3 Besonderer Hinweis

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

1 Leitlinie – Gallensäuresynthesestörungen

1.1 Klinisches Bild und Differentialdiagnosen

Empfehlung 1.1

neu 2025

Bei konjugierter Hyperbilirubinämie und normwertiger GGT, ohne Erhöhung der Serumgallensäuren und ohne Juckreiz, **sollten** differentialdiagnostisch Störungen der Gallensäuresynthese ausgeschlossen werden²⁻⁴.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Angeborene Erkrankungen der Gallensäuresynthese (engl. *bile acid synthesis disorders*, BASD) sind sehr seltene Ursachen einer cholestatichen Lebererkrankung bei Neugeborenen, Kindern oder Erwachsenen und können mit neurologischen und anderen Symptomen vergesellschaftet sein ([Tabelle 5](#)). Dieses Kapitel der Leitlinie bezieht sich auf die Leberbeteiligung bei BASD. Eine konjugierte Hyperbilirubinämie bei normaler GGT, ohne Erhöhung der Serumgallensäuren (GS) sowie ohne Juckreiz nach der Neonatalzeit sollten den Verdacht auf das Vorliegen einer Störung der Gallensäuresynthese lenken^{2,3}. Auch der ansonsten ungeklärte Mangel an fettlöslichen Vitaminen ist ein sensitiver Marker für das Vorliegen einer Störung der Gallensäuresynthese⁴.

Hintergrund

Epidemiologie

BASD sind sehr seltene genetische Erkrankungen und werden in der Regel autosomal rezessiv vererbt ([Tabelle 5](#)). Am häufigsten werden krankheitsursächlichen Varianten im *CYP27A1*-Gen (cerebrotendinöse Xanthomatose) und Genen der peroxisomalen Biogenese (Zellweger-Spektrum-Erkrankungen) detektiert. In einer hoch konsanguinen Kohorte von 15 Kindern mit BASD in Saudi-Arabien wurden am häufigsten krankheitsursächliche Varianten im *HSD3B7*- und *AKR1D1*-Gen nachgewiesen². Insgesamt wird in Saudi-Arabien bei bis zu 2,7% der Neugeborenen mit neonataler Cholestase eine BASD nachgewiesen. Das Geschlechterverhältnis ist ausgeglichen³.

Klinische Symptome der BASD

BASD sind Multisystemerkrankungen, die mit einer Vielzahl von Symptomen unter Beteiligung der Leber, des Nervensystems sowie bei Zellweger-Spektrum-Erkrankungen auch mit syndromalen Veränderungen einhergehen können. BASD manifestieren sich häufig bereits in der Neonatalperiode mit dem Leitsymptom Ikterus. Die Stühle können entfärbt sein. Das Fehlen von Juckreiz nach der Neonatalperiode ist typisch und erlaubt eine Abgrenzung zu anderen angeborenen cholestatichen Lebererkrankungen (z. B. Alagille-Syndrom).

Der Mangel an intakten Gallensäuren im Darmlumen ist Ursache einer Resorptionsstörung von Fetten (cave: Fettstühle) und fettlöslichen Vitaminen und kann zu Bauchschmerzen und mangelnder Gewichtszunahme bzw. einer Gedeihstörung führen. Intrakranielle Blutungen sind eine schwere Kompli-

kation des Vitamin K-Mangels im Säuglingsalter. Weitere Symptome des Mangels an fettlöslichen Vitaminen (Vitamin D, A und E) sind Rachitis, Sehstörungen wie Nachtblindheit, muskuläre Hypotonie oder Tremor. Eine unbehandelte BASD kann schon im Kleinkindes- und Schulalter zu fortgeschrittener Lebererkrankung mit Aszites, Leberhautzeichen und Splenomegalie führen. Darüber hinaus können BASD mit Dyslipidämien, Atherosklerose oder Katarakt assoziiert sein ^{3, 5-11}.

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Empfehlung 1.2

neu 2025

Da cholestatische Lebererkrankungen bei Gallensäuresynthesestörungen unbehandelt fatal verlaufen können, soll bei V. a. Gallensäuresynthesestörungen eine frühzeitige Diagnosestellung angestrebt werden¹².

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, Konsens]

Hintergrund

In [Tabelle 5](#) sind die aktuell bekannten Varianten für BASD aufgelistet. Die Pathogenese unterscheidet sich zwischen Defekten in der Oxidation und Konjugation der Seitenketten sowie Defekten in der Synthese des Steroidrings der Gallensäuren. Die rasche, diagnostisch korrekte Einordnung der BASD ist wichtig, weil spezifische Medikamente wie Cholsäure oder Chenodeoxycholsäure einen rapid-progressiven Verlauf der Lebererkrankung verhindern können ^{3, 7, 13-19}.

Tabelle 5: Formen der BASD

	Erkrankung OMIM, ORPHACode	Prävalenz, Vererbungsmodus, Manifestationsalter	Klinisches Bild	Therapie
Defekte der Oxidation und Konjugation der Seitenketten				
Sterol 27-Hydroxylase (CYP27A1) ²⁰⁻²³	Cerebrotendinöse Xanthomatose OMIM: 213700 ORPHA: 909	Prävalenz: 1:50.000 autosomal rezessiv, Neonatalzeit, Kindesalter	<u>Säuglinge und Kinder:</u> Transiente neonatale Cholestase und Transaminasenerhöhung Chronische Diarrhoe Beidseitiger Katarakt im Kindesalter Progressive neurokognitive Retardierung <u>Erwachsene:</u> Psychiatrische und neurologische Erkrankungen (Neuropathie, Ataxie, Epilepsie, Demenz) Tendinöse Xanthome	Chenodeoxycholsäure Kinder 5-15 mg/kg pro Tag in 3 ED Erwachsene 750 mg/d in 3 ED ²¹
Alpha-Methylacyl-CoA Racemase (AMACR) ²⁴⁻²⁶	Kongenitaler Gallensäuresynthesedefekt Typ 4 OMIM: 214950, 604489, 614307 ORPHA: 79095	Prävalenz: <1:1.000.000 autosomal rezessiv Neonatalzeit, Erwachsenenalter	<u>Säuglinge:</u> Neonatale Cholestase Malabsorption von Fetten und fettlöslichen Vitaminen, Vit. K-Mangelblutung Neurologische Beteiligung <u>Erwachsene:</u>	Cholsäure (15 mg/kg) (1 Patient ¹³) Substitution fettlöslicher Vitamine

			Zerebrale Anfälle, rez. Episoden einer Enzephalopathie, Tremor, zerebelläre Ataxie, periphere Neuropathie, Retinopathie, "Stroke-like"-Episoden	
ATP-binding cassette (ABC) transporter (<i>ABCD3</i>) ²⁷	Kongenitaler Gallensäuresynthesedefekt Typ 5 OMIM: 616278 ORPHA: n.n.	Prävalenz: sehr selten autosomal rezessiv Säuglingsalter	Hepatosplenomegalie, Eisenmangelanämie, Koagulopathie Leberzirrhose	
Acyl CoA Oxidase 2 (<i>ACOX2</i>) ²⁸	Kongenitaler Gallensäuresynthesedefekt Typ 6 OMIM: 617308 ORPHA: n.n.	Prävalenz: sehr selten autosomal rezessiv Säuglings- und Kindesalter, junges Erwachsenenalter	Milde Cholestase, Transaminasenerhöhung Leberfibrose Fettmalabsorption, Steatorrhoe Neurologische Entwicklungsverzögerung, Ataxie	Ursodeoxycholsäure ²⁹
Störung der peroxisomalen Biogenese (u. a. <i>PEX1</i> , <i>PEX5</i>) ^{5, 11}	Zellweger-Spektrum-Erkrankung OMIM: 614872,614866,614879,601539,214100,614882,614870,614883,614862,614886,614876,214110,614859,614887,614885,614867,266510,614877,614920,614863,614871,614873,202370 ORPHA: 912, 79189	Prävalenz: 1:50.000 - 1:500.000 autosomal rezessiv Säuglings- Kleinkindesalter	Variierender Schweregrad der Erkrankung (mild, intermediär, schwer) Neonatale Cholestase Hirnfehlbildungen, psychomotorische Entwicklungsretardierung, Schwerhörigkeit, Retinopathie, Ataxie Katarakt Nierenfehlbildungen, Niereninsuffizienz, Hyperoxalurie Skelettfehlbildungen, faziale Dysmorphie, Zahnschmelzhypoplasie	Cholsäure (15 mg/kg) ¹⁴ Optimierung der Ernährung, Substitution fettlöslicher Vitamine
Gallensäuren-LoA-Ligase-Mangel (<i>SLC27A5</i>)* ^{4, 15}	OMIM: 603314 ORPHA: 276066	Prävalenz: sehr selten Erbgang unbekannt Neonatalzeit	Neonatale Cholestase, potentiell selbst limitierende Erkrankung Hepatomegalie Transiente Malabsorption von Fetten und fettlöslichen Vitaminen	Ursodeoxycholsäure ¹⁵ Substitution fettlöslicher Vitamine
Aminoacid-N-acyltransferase-Mangel (<i>BAAT</i>) ⁴	OMIM: 602938 ORPHA: 276066	Prävalenz: sehr selten autosomal rezessiv Neonatalzeit, Kindesalter	Neonatale Cholestase Hepatomegalie Malabsorption von Fetten und fettlöslichen Vitaminen	Glycocholsäure (15 mg/kg) ¹⁶ Substitution fettlöslicher Vitamine
Defekte der Synthese des Steroidrings				
3 β -Hydroxysteroid-Delta5-C27-Steroid-Oxidoreductase (<i>HSD3B7</i>) ^{2, 3, 17}	Kongenitaler Gallensäuresynthesedefekt Typ 1 OMIM: 607765 ORPHA: 79301	Prävalenz: sehr selten autosomal rezessiv Neonatalzeit und Kindesalter Erwachsenenalter	Neonatale Cholestase Malabsorption von Fetten und fettlöslichen Vitaminen Progressive Lebererkrankung Nierenbeteiligung mit Zysten, Nierensteinen	Cholsäure ⁷ Chenodeoxycholsäure ¹⁷ Substitution fettlöslicher Vitamine
Delta4-3-Oxosteroid-5 β -Reduktase (<i>AKR1D1</i>) ^{2, 6}	Kongenitaler Gallensäuresynthesedefekt Typ 2 OMIM: 235555 ORPHA: 79303	Prävalenz: sehr selten autosomal rezessiv Neonatalzeit	Neonatale Cholestase Malabsorption von Fetten und fettlöslichen Vitaminen Progressive Lebererkrankung	Cholsäure ^{6, 7, 30} Chenodeoxycholsäure ^{31, 32} Substitution fettlöslicher Vitamine
Oxysterol-7 α -Hydroxylase (<i>CYP7B1</i>) ^{19, 33, 34}	Kongenitaler Gallensäuresynthesedefekt Typ 3 OMIM: 613812 ORPHA: 79302	Prävalenz: sehr selten autosomal rezessiv Neonatalzeit	Neonatale Cholestase Schwere, progressive Lebererkrankung mit eingeschränkter Prognose Polyzystische Nierenerkrankung Neurologische Entwicklungsverzögerung	Chenodeoxycholsäure ¹⁸ Ursodeoxycholsäure ¹⁹
Cholesterol-7 α -Hydroxylase (<i>CYP7A1</i>)* ³⁵	OMIM: 118455 ORPHA: 209902	Prävalenz: sehr selten semi-dominant Erwachsenenalter	Junges Erwachsenenalter Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie, Gallensteine Steatosis hepatis Artherosklerose	Keine spezifische Therapie verfügbar

			keine Cholestase	
--	--	--	------------------	--

*Kandidatengen

1.3 Diagnostik

Empfehlung 1.3

neu 2025

Bei ungeklärtem Mangel an fettlöslichen Vitaminen sollte das Vorliegen einer Gallensäuresynthesestörung geprüft werden⁴.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Bei BASD findet sich typischerweise folgende Laborkonstellation:

- Konjugiertes Bilirubin erhöht
- GGT niedrig-normal
- Serum-Gallensäurekonzentration niedrig
- Fettlösliche Vitamine erniedrigt

Hintergrund

Diagnostisch wegweisend ist die massenspektrometrische Analyse der Gallensäuren im Serum oder Urin^{3,33}. Die Therapie mit UDCA kann das Ergebnis der Gallensäurenanalyse mittels Massenspektrometrie (*“fast atom bombardment ionization-mass spectrometry”*) verfälschen. Die Diagnose wird durch die genetische Untersuchung gesichert (siehe [Kapitel 6](#) Leitlinie – Diagnostik (Genetik, Serumanalytik, Gallensäuren, Radiologie)). Bisher sind krankheitsursächliche Varianten in 11 Enzymen beschrieben³, die bei der Oxidation und Konjugation der Seitenketten oder Synthese des Steroidrings der Gallensäuren eine Rolle spielen (siehe [Tabelle 5](#)). Je nach klinischer Begleitsymptomatik, z. B. neurologische oder psychiatrische Symptome, ist eine weitergehende, fachspezifische Diagnostik indiziert.

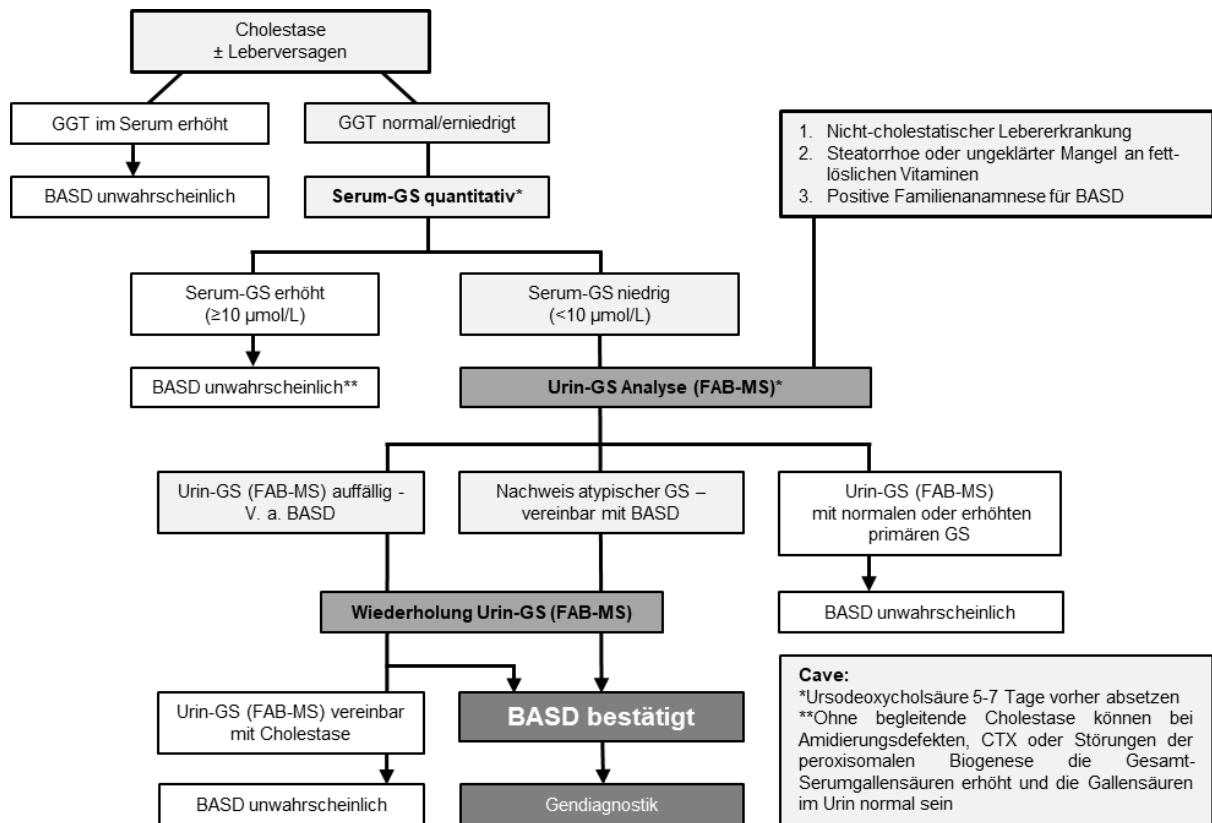


Abbildung 2: Diagnostik bei V. a. Gallensäureynthesestörung

GS: Gallensäuren, FAB-MS: fast atom bombardment ionization-mass spectrometry, BASD: Gallensäuresynthesestörung, CTX: cerebrotendinöse Xanthomatose. Nach Al-Hussaini AA et al. 2017³

1.4 Therapie

Empfehlung 1.4

neu 2025

Gallensäuresynthesestörungen **sollen** frühzeitig und je nach Genotyp mit Cholsäure oder Chenodeoxycholsäure behandelt werden.

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Hyperbilirubinämie / Ikterus / Unerwünschte Ereignisse: VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ Gonzales et al. 2009, Heubi et al. 2020, Heubi et al. 2017, Gonzales et al. 2018 7, 12, 13, 36

PICO-Frage: Vergleich des Auftretens von Hyperbilirubinämie, Ikterus und unerwünschten Ereignissen bei der Therapie mit primären Gallensäuren (Cholsäure / Chenodeoxycholsäure) versus UDCA oder keiner Therapie

Empfehlung 1.5

neu 2025

Glycocholsäure **kann** zur Therapie des Aminoacid-N-acyltransferase-Mangels eingesetzt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Cholsäure und Chenodeoxycholsäure sind zur Therapie der BASD zugelassen und unterdrücken die endogene Synthese toxischer Gallensäurederivate, welche die Leber schädigen (siehe [Tabelle 5](#)). Patienten mit dem sehr seltenen Aminoacid-N-acyltransferase-Mangel (BAAT-Defizienz) profitieren von einer Therapie mit der konjugierten Gallensäure Glycocholsäure¹⁶. Ursodeoxycholsäure (UDCA) reduziert als tertiäre Gallensäure nicht die endogene Gallensäuresynthese und spielt deshalb keine oder nur eine untergeordnete Rolle bei der Therapie der BASD³². Ein positiver Therapieeffekt von UDCA ist bei einzelnen Patienten mit ACOX2-, SLC27A5- und CYP7B1- Defizienz beschrieben^{15, 19, 29}.

Hintergrund

Patienten mit HSD3B7- oder AKR1D1-Defizienz, die über 20 Jahre mit Cholsäure therapiert wurden, zeigen ein sehr gutes klinisches Outcome mit weitgehend unauffälligem Gallensäurenprofil im Urin, normalisierten Leberwerten und einer histologisch gebesserten oder nicht mehr nachweisbaren Leberzirrhose (14/15 Patienten). Die Verträglichkeit der Cholsäure-Therapie ist dabei gut^{7, 36}. Auch eine zweite größere, nicht-randomisierte Beobachtungsstudie (n=53) zeigt, dass die Therapie der BASD (davon 23% Zellweger-Spektrum-Erkrankungen) mit Cholsäure sicher und wirksam ist in Bezug auf eine Verbesserung von AST und ALT, zur Normalisierung der Gallensäureausscheidung sowie signifikant besseren Größen- und Gewichtsentwicklung führt. Keine der registrierten Nebenwirkungen wurde auf die Therapie mit Cholsäure zurückgeführt. 31/53 Patienten (58%) waren bereits viele Jahre vor Studienbeginn auf eine Langzeittherapie mit Cholsäure eingestellt, was auf die anhaltende therapeutische Wirksamkeit hinweist^{12, 13}. Vergleichbare Ergebnisse wurden kürzlich in einer weiteren, kleinen retrospektiven Fallserie (n=16) von Patienten mit AKR1D1-Defizienz erhoben. Keiner der Patienten musste lebertransplantiert werden⁶. Auch Patienten mit Zellweger-Spektrum-Erkrankungen sprechen sehr gut auf die Therapie mit Cholsäure an und haben bei frühem Therapiebeginn eine erhaltene Leberfunktion sowie weitgehend normale psychomotorische Entwicklung¹⁴.

Bei der sehr seltenen CYP7B1-Defizienz wird in zwei Fallberichten das positive Ansprechen auf eine Therapie mit Chenodeoxycholsäure^{18, 37} und in einem zweiten Fallbericht auf die Therapie mit UDCA¹⁹ beschrieben.

1.5 Monitoring und Verlaufskontrollen

Empfehlung 1.6

neu 2025

Neben der Bestimmung von konjugiertem Bilirubin, GGT, ALT, Blutbild und Gerinnung (INR) **sollten** bei Gallensäuresynthesestörungen alle 3-6 Monate die fettlöslichen Vitamine im Serum kontrolliert werden.

Unabhängig von dem Vorliegen einer Leberzirrhose **sollte** eine leitliniengerechte Früherkennung auf ein hepatozelluläres Karzinom erfolgen (s. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome).

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Bildgebende Verfahren wie Sonographie **können** einen Hinweis für das Ausmaß einer Leberfibrose geben und zur Verlaufskontrolle bei Gallensäuresynthesestörungen herangezogen werden³⁷.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Patienten mit BASD sollten langfristig in hepatologischen Spezialambulanzen für Kinder oder Erwachsene betreut werden. Wie bei anderen cholestatichen Erkrankungen muss besonders bei Kindern auf ein Perzentilen-gerechtes Gedeihen (Körpergewicht, Körpergröße) geachtet werden³⁷.

Hintergrund

Komplikationen und Prognose

Insbesondere bei HSD3B7-Defizienz als einer der häufigsten Formen der BASD kann zum Zeitpunkt Diagnosestellung eine schwere, Vitamin D-refraktäre Rachitis vorliegen³⁸. Die meisten BASD manifestieren sich bereits in der Neonatalzeit. Unbehandelt kann es zur fortschreitenden Leberzirrhose mit der Notwendigkeit zur Lebertransplantation kommen, wobei sich die Unterformen der BASD in Hinblick auf Morbidität und Mortalität sowie dem Risiko der Entwicklung einer chronischen Lebererkrankung sowie eines hepatozellulären Karzinoms deutlich unterscheiden (siehe [Tabelle 5](#)).

2 Leitlinie - Biliäre Stoffwechselstörungen

2.1 Klinisches Bild und Differentialdiagnosen

Empfehlung 2.1 neu 2025

Bei Vorliegen einer unkonjugierten Hyperbilirubinämie oder einer gemischt konjugierten/unkonjugierten Hyperbilirubinämie ohne Zeichen für Hämolyse, Cholestase oder Leberzellschädigung **sollten** unabhängig vom Lebensalter differentialdiagnostisch Bilirubinstoffwechselstörungen abgeklärt werden³⁹.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 2.2 neu 2025

Bei Patienten mit Gilbert-Meulengracht-Syndrom, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson-Syndrom und Rotor-Syndrom **sollten** unspezifische, klinische Beschwerden differentialdiagnostisch abgeklärt und nicht unmittelbar durch die Bilirubinstoffwechselstörung erklärt werden³⁹.

[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]

Bilirubin-Stoffwechselstörungen (BSS) sind genetische Erkrankungen unterschiedlicher Häufigkeit mit autosomal-rezessivem Erbgang. Gemeinsames Leitsymptom ist eine konjugierte oder unkonjugierte, nicht-hämolytische Hyperbilirubinämie, die sich je nach Ausprägungsgrad klinisch als Ikterus präsentiert. Laborchemische Zeichen der Leberzellschädigung, Cholestase oder Leberfunktionsstörung zeigen sich bei diesen Erkrankungen in der Regel nicht⁴⁰.

Grundsätzlich können unterschieden werden: Störungen der Bilirubinkonjugation aufgrund von biallelischen Varianten im *UDP-Glukuronosyltransferase-1A1-Gen (UGT1A1)* (Gilbert-Meulengracht-Syndrom (GMS) und Crigler-Najjar-Syndrom (CNS)), die zu einer unkonjugierten Hyperbilirubinämie führen, sowie benigne Störungen des hepatobiliären Transports von Bilirubin zum Beispiel durch biallelische Varianten im *ABCC2-Gen* (Dubin-Johnson-Syndrom (DJS)) oder durch gleichzeitig biallelisch vorliegenden Varianten in den Genen *SLCO1B1* und *SLCO1B3* (Rotor-Syndrom (RS)), welche mit einer gemischt primär konjugierten Hyperbilirubinämie einhergehen⁴⁰.

Hintergrund

Epidemiologie

Daten zur Prävalenz der verschiedenen Bilirubin-Stoffwechselstörungen sind in [Tabelle 6](#) ausgeführt. Während das GMS häufig ist und mit einer Prävalenz von über 8% in der deutschen Bevölkerung beschrieben wird^{41,42}, sind das CNS, RS oder DJS sehr seltene Erkrankungen.

Klinische Symptome der Bilirubin-Stoffwechselstörungen

Alle BSS können mit dem Symptom Ikterus einhergehen. Zusätzlich können unspezifische Bauchschmerzen und begleitende psycho-kognitive Symptome auftreten (siehe [Tabelle 6](#)).

Neugeborene mit CNS Typ 1 (ohne UGT1A1 Restfunktion) zeigen bereits kurz nach Geburt eine schwere und nach Phototherapie rezidivierende, unkonjugierte Hyperbilirubinämie. Unbehandelt bzw. unzureichend behandelt können sich zentralnervöse Störungen als Zeichen einer Bilirubin-Enzephalopathie bis hin zum Kernikterus entwickeln. Die Hyperbilirubinämie besteht über das gesamte Leben fort und kann nur durch tägliche Phototherapie unterhalb der neurotoxischen Grenze gehalten werden. Die Patienten sind kontinuierlich ikterisch, was zu psychosozialen Problemen führen kann.

Durch Restaktivität der UDP-Glucuronosyltransferase ist beim CNS Typ 2 die Hyperbilirubinämie weniger stark ausgeprägt und das Risiko für die Entwicklung eines Kernikterus auch ohne Phototherapie gering. Außerdem kann beim CNS Typ 2 eine ausgeprägte Hyperbilirubinämie durch pharmakologische Enzyminduktoren wie Phenobarbital therapiert werden ⁴³.

Benigne BSS wie GMS, DJS und RS sind bis auf milde, rezidivierende Ikterusschübe (unkonjugierte Hyperbilirubinämien selten >150 µmol/l) ohne Zeichen einer Hämolyse trotz bekannter Trigger-Faktoren (siehe [Tabelle 6](#)) meist asymptomatisch, wobei auch unspezifische Symptome, wie Oberbauschmerzen und Fatigue berichtet werden ⁴⁰. Diese unspezifischen Beschwerden stehen aber nicht unbedingt im pathophysiologischen Zusammenhang mit der BSS und sollten daher differentialdiagnostisch abgeklärt werden ³⁹.

Bei allen Formen der benignen BSS wie GMS, DJS und RS sind selten Fälle eines prolongierten neonatalen Ikterus berichtet worden. Häufiger jedoch präsentieren sie sich erst im Jugendlichen- oder Erwachsenenalter. Das GMS manifestiert sich meist erst nach der Pubertät, wenn es durch den Einfluss der Geschlechtshormone zu höheren Bilirubinkonzentrationen im Serum kommt. Aufgrund des geschlechtsspezifisch höheren Bilirubinspiegels manifestiert sich das GMS häufiger beim männlichen Geschlecht ^{44, 45}. Aufgrund des mildereren Verlaufs wird die Diagnose beim DJS und RS oft erst im Erwachsenenalter gestellt. Allerdings sind auch Verläufe mit einem klinischen Bild ähnlich einer neonatalen Cholestase in Neugeborenenalter beschrieben ⁴⁶ (Rotor Syndrome), ⁴⁷⁻⁵¹ (Dubin-Johnson Syndrom). Auch in der Schwangerschaft kann es zu höheren Bilirubinspiegeln kommen, aber im Gegensatz zur Schwangerschaftscholestase sind die Patienten meist asymptomatisch und haben keinen Pruritus. Das GMS ist mit einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber der Toxizität bestimmter Medikamente assoziiert (siehe [Tabelle 7](#)) ⁵².

Tabelle 6: Update Klinisches Bild und Diagnostik von Bilirubin-Stoffwechselstörungen

	Gilbert-Meulengracht-Syndrom	Crigler-Najjar-Syndrom Typ 1, schwere Verlaufsform (OMIM: 218800, ORPHA: 79234) <small>53-56</small>	Crigler-Najjar-Syndrom Typ 2, milde Verlaufsform (OMIM:606785, ORPHA:79235)	Dubin-Johnson-Syndrom (OMIM: 237500, ORPHA 234) <small>49-51</small>	Rotor-Syndrom (OMIM:237450, ORPHA:3111)
Gen/Vererbungsmodus	UGT1A1, autosomal rezessiv	UGT1A1, autosomal rezessiv	UGT1A1, autosomal rezessiv	ABCC2, autosomal rezessiv	SLCO1B1/3, autosomal rezessiv, digenisch
Prävalenz	>8%, m>w	<1:1.000.000	<1:1.000.000	<1:1.000.000	<1:1.000.000
Klinik (außer Ikterus)	Unspezifische Oberbauchbeschwerden, selten neonatale Cholestase.	Risiko für Kernikterus mit schlechter Prognose, Risiko Gallensteine, Risiko für Leberfibrose	Risiko für Kernikterus gering, (eine Variante mit Gefahr des Übergangs in Leberzirrhose beschrieben)	asymptomatisch, selten neonatale Cholestase	asymptomatisch, selten neonatale Cholestase

				Braun-schwarz gefärbtes Lebergewebe (im späteren Lebensalter)	
Serum-Bilirubin	Unkonjugiertes Bilirubin mild erhöht	Unkonjugiertes Bilirubin stark erhöht, unbehandelt (Phototherapie) über neurotoxischer Grenze	Unkonjugiertes Bilirubin mäßig erhöht	Konjugiertes Bilirubin erhöht	Konjugiertes Bilirubin erhöht
Koproporphyrine im Urin				Gesamt-Koproporphyrin normal , Fraktion Koproporphyrin I erhöht (größer 80-85%)	Gesamt-Koproporphyrin erhöht , Fraktion Koproporphyrin I normal
Trigger-Faktoren	Längere Nüchternphasen Körperlicher Stress Infekte Dehydration Wechselwirkung Medikamente	Medikamente, die die Bindung von Bilirubin an Albumin hemmen Infekte Verletzungen/Traumata Operationen, Hormone	Medikamente, die die Bindung von Bilirubin an Albumin hemmen Infekte Verletzungen/Traumata Operationen, Hormone	Östrogen-haltige Antikonzeptiva Schwangerschaft Wechselwirkung Medikamente	Östrogen-haltige Antikonzeptiva Schwangerschaft Wechselwirkung Medikamente

2.2 Ätiologie und Pathogenese

Das GMS und das CNS sind die Extreme eines kontinuierlichen Spektrums von Störungen der Bilirubinkonjugation durch Varianten im *UGT1A1*-Lokus, welcher für das Enzym UDP-Glucuronosyltransferase kodiert.

Beim DJS kommt es zu einer verminderten Ausscheidung von konjugiertem Bilirubin in die Gallenkanalikuli aufgrund von Varianten im *ABCC2*-Gen, welches für einen ATP-abhängigen Transporter der apikalen Hepatozytenmembran kodiert (MRP2, „multidrug resistance related protein 2“ auch bekannt als cMOAT “canalicular multispecific organic anion transporter”).

Das RS führt zu einer konjugierten Hyperbilirubinämie aufgrund von inaktivierenden Varianten im *SLCO1B1* und *SLCO1B3* Gen (digenische Erkrankung), welche für die an der sinusoidalen Hepatozytenmembran gelegenen Transporter OATP1B1 und OATP1B3 kodieren ⁵⁷.

Hintergrund

Ohne die Konjugation von Bilirubin mit Glucuronsäure (Glucuronidierung) kann der menschliche Körper Bilirubin nicht ausscheiden. Durch Varianten im *UGT1A1* Lokus, welcher für das Enzym UDP-Glucuronosyltransferase kodiert, kommt es entsprechend der komplett fehlenden bis noch ausreichenden Restaktivität des Enzyms zu unterschiedlichen Phänotypen, welche das CNS Typ 1 und Typ 2 (schwere und milde Verlaufsform) sowie das GMS umfassen.

Gilbert und Lereboullet beschrieben erstmals eine transiente milde, unkonjugierte Hyperbilirubinämie ohne Vorliegen einer Hämolyse ⁵⁸, was 1946 durch Meulengracht und 1962 durch Arias bestätigt wurde ⁵⁹. Erst 1991 wurde das entscheidende Enzym, die Bilirubin UDP-Glucuronosyltransferase (UGT), kloniert ⁶⁰. Varianten im Gen dieses Enzyms sind auch ursächlich für das CNS ^{56, 61}. Bei vollständigem Fehlen der Enzymfunktion zeigt sich beim CNS Typ 1 bereits nach der Geburt eine ausgeprägte, un-

konjugierte Hyperbilirubinämie mit Ikterus und der Gefahr einer Schädigung des zentralen Nervensystems (ZNS) durch Einlagerung von unkonjugiertem Bilirubin im Bereich der Basalganglien. Unbehandelt verläuft das CNS Typ 1 tödlich. Verbleibt wie beim CNS Typ 2 eine geringe (<10%) Restaktivität des Enzyms (UGT1A1), ist die unkonjugierte Hyperbilirubinämie weniger ausgeprägt, wodurch der Zeitpunkt der Diagnosestellung variiert (Neugeborenenalter bis Adoleszentenalter).

Das GMS als milde Variante einer Glukuronidierungsschwäche ist mit der Variante *UGT1A1*28* der Uridindiphosphat-5'-Glukuronosyltransferase assoziiert⁶². Der Nachweis der homozygoten *UGT1A1*28*-Variante, welche einer Insertion von zwei Basen in der Promotorregion des *UGT1A1*- der repetitiven TATA Box- (A(TA) 7 TAA-Allel oder *UGT1A1*28*) entspricht, ist dabei typisch. Die Analyse des *UGT1A*-Genortes hat in den letzten 20 Jahren zur Identifikation von weit über 100 genetischen Varianten (Polymorphismen) geführt, die häufig zusammen mit der *UGT1A1*28*-Variante des GMS detektiert werden⁶³.

2.3 Diagnostik

Empfehlung 2.3 neu 2025

Bei Bilirubin-Stoffwechselstörungen (Gilbert-Meulengracht-Syndrom, Crigler-Najjar-Syndrom, Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom) **sollte** keine invasive Diagnostik wie eine Leberbiopsie oder ERCP durchgeführt werden⁴⁰.

[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]

Empfehlung 2.4 neu 2025

Zur Vermeidung unnötiger Diagnostik oder bei Risikofaktoren für eine Irinotecantoxizität **kann** zur Abklärung der Ätiologie von Bilirubin-Stoffwechselstörungen wie Gilbert-Meulengracht-Syndrom, Crigler-Najjar-Syndrom, Dubin-Johnson-Syndrom und Rotor-Syndrom eine molekulargenetische Analyse durchgeführt werden³⁹.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens]

Empfehlung 2.5 neu 2025

Bei Neugeborenen mit anhaltend therapiebedürftiger, unkonjugierter Hyperbilirubinämie **soll** nach Ausschluss einer Hämolyse das Vorliegen eines Crigler-Najjar-Syndroms abgeklärt werden⁵⁰.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 2.6 neu 2025

Bei V. a. Crigler-Najjar-Syndrom **sollte** ein Phenobarbitalversuch sowie eine genetische Testung durchgeführt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**Empfehlung 2.7****neu 2025**

Bei konjugierter Hyperbilirubinämie ohne Cholestase **sollte** eine Urin-Koproporphyrinanalyse zur Abklärung eines Dubin-Johnson-Syndroms durchgeführt werden^{50, 51}.

[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]

Die Diagnose von BSS kann in der Regel anhand der klinischen Symptome, welche je nach Präsentationsalter unterschiedlich sein können, und einzelner Laborparameter gestellt werden. Typischerweise ist das unkonjugierte (CNS und GMS) oder konjugierte (DJS und RS) Bilirubin erhöht ohne laborchemische Zeichen der Hämolyse, Leberzellschädigung oder Cholestase. Die Diagnose kann durch eine molekulargenetische Analyse bestätigt werden. Zusätzlich kann beim DJS und RS die Koproporphyrinanalyse im Urin diagnostisch hilfreich sein (siehe [Tabelle 6](#)). Aufgrund der konjugierten Hyperbilirubinämie ist bei Neugeborenen die Abgrenzung zu Gallengangatresie, alpha-1-Antitrypsin-Defizienz oder Alagille-Syndrom wichtig, aber mitunter auch schwierig (Ref. AWMF S2k-LL neonatale Cholestase 2022). Eine Urin-Koproporphyrin-Isomer-Bestimmung unterstützt die Diagnosestellung und ist in der Regel schneller als die molekulargenetische Diagnostik zu erhalten.

Invasive Untersuchungen wie Leberbiopsien oder eine endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie sind nicht indiziert ⁴⁰.

Die laborchemische Diagnostik bei V. a. Bilirubinstoffwechselstörungen beinhaltet:

- Bilirubin konjugiert / unkonjugiert
- AST, ALT, GGT, AP (in der Regel bei BSS nicht erhöht, seltene Ausnahme bei Neugeborenen)
- bei erhöhtem unkonjugiertem Bilirubin Blutbild, Laktatdehydrogenase, Haptoglobin (normwertig)
- Leberfunktionsparameter: INR, Cholinesterase, Albumin (normwertig)
- Serum Gallensäuren (in der Regel bei BSS nicht erhöht, seltene Ausnahme bei Neugeborenen)
- Therapieversuch mit Phenobarbital zur Differenzierung CNS Typ 1 und 2 (4 mg/kg pro Tag als Einzeldosis)
- Koproporphyrinausscheidung im Urin (DJS, Rotor Syndrom)
- Genetik (*ABCC2*, *UGT1A1*, *SLCO1B1* und *SLCO1B3*)

Hintergrund*Diagnostik bei Präsentation im Neugeborenenalter*

Alle BSS können bereits im Neugeborenenalter symptomatisch werden. Beim CNS Typ 1 kommt es bereits in den ersten Lebensstunden zu einer ausgeprägten, unkonjugierten Hyperbilirubinämie. Wie bei anderen Ursachen des unkonjugierten Neugeborenenikterus führt die Phototherapie bei CNS Typ 1 zum Abfall des Serum-Bilirubins, wobei typischerweise bereits wenige Stunden nach Absetzen der

Phototherapie die Serumwerte für unkonjugiertes Bilirubin wieder stark ansteigen, was beim physiologischen Neugeborenenikterus nur begrenzt der Fall ist⁵⁰. In diesem Fall sollte daher keine vorzeitige Entlassung in die Häuslichkeit nach der Geburt erfolgen, sondern differentialdiagnostisch ein CNS ausgeschlossen werden. Eine molekulargenetische Diagnosesicherung wird empfohlen. Darüber hinaus sollte getestet werden, ob eine Reduktion des Serum-Bilirubins durch Enzyminduktion möglich ist (z.B. durch Phenobarbital). Das CNS Typ 2 kann sich initial sowohl in oben beschriebener Form präsentieren und im Verlauf stabiler werden, sich erst in der Adoleszenz unter Hormonschwankung manifestieren oder sich zu jeder Lebenszeit durch Sklerenikterus zeigen⁵⁰.

Das sehr seltene DJS kann in der Neugeborenenphase fälschlicherweise als neonatale Cholestase interpretiert werden. Trotzdem kann das DJS auch mit einer milden neonatalen Cholestase (wahrscheinlich durch veränderte Zusammensetzung der Galle) einhergehen. Hier ist die Abgrenzung zur Gallengangatresie wichtig, um unnötige invasive Diagnostik zu vermeiden. Zur Abgrenzung sollte beachtet werden, dass beim DJS die laborchemischen Zeichen des Leberzellschadens und der Cholestase nicht bis nur gering erhöht sind und der Stuhlgang des Kindes immer gefärbt ist. Eine schnelle und präzise Methode zur Unterscheidung ist die Analyse der Koproporphyrinisiomere im Urin. Die präziseste, aber etwas zeitaufwendigere Methode ist die molekulargenetische Untersuchung des *ABCC2*-Gens.

Diagnostik bei Präsentation im Jugendlichen- und Erwachsenenalter

Bei Erwachsenen, bei denen als Zufallsdiagnose im Rahmen einer Blutentnahme ein leicht erhöhtes unkonjugiertes Bilirubin gefunden wird, ist differentialdiagnostisch primär an das GMS zu denken. Die Diagnose kann bei Vorliegen einer isolierten unkonjugierten Hyperbilirubinämie ohne Hämolysezeichen sowie normalen Transaminasen, Cholestase- und Leberfunktionsparametern klinisch gestellt werden. Rezidivierende, asymptomatische Episoden eines Sklerenikterus sind typisch³⁹. Ein positiver molekulargenetischer Test auf *UGT1A1*28* Homozygotie unterstützt die Diagnose eines GMS. Bei diagnostischer Unsicherheit, wie z. B. dem Verdacht auf Medikamententoxizität, kann die genetische Testung durchgeführt werden, um unnötige Diagnostik wie z.B. eine Leberbiopsie zu vermeiden. Früher verwendete Methoden, wie der Fasten- oder Nikotinsäuretest sowie die Phenobarbital-Stimulation spielen aufgrund ihrer niedrigen diagnostischen Spezifität keine Rolle mehr⁶⁴.

Das GMS wird manchmal erst nach Gabe von Medikamenten, die einen suppressiven Effekt auf die *UGT1A1*-Expression haben oder kompetitive Substrate zu Bilirubin sind, klinisch manifest. Ein Beispiel ist das Auftreten eines Ikterus nach Gabe von Atazanavir in der HIV-Therapie, worauf hin eine Umstellung der Therapie erforderlich ist. Eine präemptive genetische Diagnostik wird aufgrund der eingeschränkten prognostischen Aussagekraft im Allgemeinen nicht empfohlen⁶⁵. Für das Chemotherapeutikum Irinotecan ist bei Patienten mit GMS ein vier- bis fünffach erhöhtes Risiko für schwere Neutropenien und ein zweifach erhöhtes Risiko für Diarrhoen beschrieben⁶⁶. Nach Empfehlung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte kann eine *UGT1A1*-Genotypisierung bei Patienten, die eine Irinotecan-Dosierung von >180 mg/m² Körperoberfläche erhalten und bei geschwächten Patienten durchgeführt werden, um jene mit einer verringerten *UGT1A1*-Aktivität und damit erhöhtem Risiko für

schwere Nebenwirkungen zu identifizieren (<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2021/rhb-irinotecan.html>).

Bei rezidivierendem Ikterus, der mit einer gemischten, primär konjugierten (über 50% des Gesamtbilirubins) Hyperbilirubinämie und unauffälligen Transaminasen, Cholestase- und Leberfunktionsparametern einhergeht, sollte differentialdiagnostisch an das sehr seltene DJS oder RS gedacht werden. Die Gesamtbilirubinspiegel im Serum liegen meist nicht höher als 5 mg/dl, können aber auch bis über 20 mg/dl ansteigen. Auch bei Erwachsenen ist die Analyse der Ausscheidung von Koproporphyrin im Urin für die Diagnosestellung eines DJS oder RS hilfreich. Normalerweise bestehen 75% der Urin-Koproporphyrine aus Koproporphyrin III. Beim DJS ist die Gesamt-Koproporphyrin Ausscheidung im Urin normal, besteht jedoch zu über 80% aus Koproporphyrin I. Beim RS hingegen kommt es durch Hemmung der biliären Ausscheidung zu einer unspezifischen sekundären Porphyrinurie. Hier sind die Gesamt-Koproporphyrine im Urin um mehr als das Zweifache erhöht bei einer Koproporphyrin I Fraktion von etwa 65% bei Homozygotie⁶⁷. Durch den molekulargenetischen Nachweis von Varianten im *ABCC2*-Gen beim DJS und von kombinierten, inaktivierenden Varianten in den Genen *SLCO1B1* und *SLCO1B3* beim RS kann die Diagnose gesichert werden. Methoden wie die Bromosulphthalein-Clearance zur Unterscheidung werden aufgrund der niedrigen Spezifität und möglicher Komplikationen, wie einem anaphylaktischen Schock, nicht mehr empfohlen^{67, 68}. Eine Leberbiopsie ist nicht indiziert, zeigt beim DJS aber typische dunkle, lysosomale Pigmentablagerungen.

2.4 Therapie

Empfehlung 2.8

neu 2025

Bei einem Crigler-Najjar-Syndrom Typ 1 (kein Ansprechen auf Phenobarbital) **soll** die Phototherapie durch spezifische, individualisierte Ganzkörperbestrahlung mit blauem Licht erfolgen^{53, 54}.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Benigne BSS wie GMS, DJS und RS bedürfen keiner spezifischen Therapie. Patienten mit CNS Typ 1 benötigen ab Geburt eine lebenslange Phototherapie, um neurotoxische Komplikationen zu vermeiden. Beim CNS Typ 2 kann eine medikamentöse Therapie mit Phenobarbital zur Enzyminduktion diagnostisch und selten auch therapeutisch hilfreich sein.

Hintergrund

Die notwendigen Therapien sind [Tabelle 7](#) zu entnehmen. Beim schweren („Typ 1“) und manchmal auch beim leichten Verlauf („Typ 2“) eines CNS ist eine Phototherapie zur Senkung des Bilirubinspiegels indiziert. Die Phototherapie ist eine großflächige Bestrahlung mit blauem Licht vorgegebener Bestrahlungsstärke, wodurch unkonjugiertes Bilirubin, welches sich oberflächlich in der Haut befindet, konjugiert wird. Auf ausreichenden Augenschutz des Patienten muss geachtet werden. Die Lampen (Leuchtstoffröhren oder LED) können von oben und ggfs. auch von unten eingesetzt werden. Zwei

kürzere Phototherapieblöcke pro Tag sind effektiver als ein langer Block. Der Bedarf an Bestrahlungsstärke wächst mit Körpervolumen und sollte bei einem Wellenlängenbereich von 460 nm bis 490 nm (475-478 nm) im Bereich von 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ bis 100 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ (Erwachsene) liegen. In der Akutphase ist auf den Bilirubin-Albumin Quotienten (beides in $\mu\text{mol}/\text{l}$) zu achten, der möglichst <0.7 und auf jeden Fall <1 sein sollte. Gegebenenfalls ist die Notwendigkeit einer Austauschtransfusion gegeben. Weiterhin sollte frühzeitig UDCA zur Vermeidung der Bildung von Pigmentgallensteinen eingesetzt werden. Bei Versagen der Phototherapie ist die Lebertransplantation die einzige therapeutische Möglichkeit. Zukünftige Optionen könnten eine Gentherapie beinhalten, die sich an den ersten Patienten schon effektiv und sicher gezeigt hat ⁶⁹.

Benigne BSS wie DJS und RS bedürfen keiner spezifischen Therapie. Die neonatale Cholestase bei DJS ist benigne und selbstlimitierend. Je nach Ausprägungsgrad der Cholestase ist eine unterstützende Therapie indiziert (MCT-reiche Kost, fettlösliche Vitamine, UDCA) (https://register.awmf.org/assets/guidelines/068-015I_S2k_Cholestase-im-Neugeborenenalter_2022-08.pdf). Der Verzicht auf das Stillen von Neugeborenen ist nicht notwendig. Bei gastrointestinalen Problemen oder Gedeihstörung kann es aber sinnvoll sein, eine Teilmenge der Nahrung durch MCT-reiche Nahrung zu ergänzen.

Tabelle 7: Therapie bei Bilirubin-Stoffwechselstörungen

M. Meulengracht/Gilbert Syndrom	Crigler-Najjar-Syndrom Typ 1 (schwerer Typ)	Crigler-Najjar-Syndrom Typ 2 (milder Typ)	Dubin-Johnson-Syndrom	Rotor-Syndrom
Keine	Lebenslange Phototherapie (6-12h/d) Austauschtransfusion und Albumininfusion bei unkontrolliertem Bilirubinanstieg Calcium-carbonat: 2.5 mmol/kg pro Tag UDCA Lebertransplantation Zukünftig: Gentherapie ⁶⁹	In der Regel keine spezifische Therapie notwendig ggf. Phototherapie ggf. vorübergehend bzw. dauerhafte Enzyminduktion durch Phenobarbital	Keine Bei neonataler Hepatitis/Cholestase UDCA (15 mg/kg in 2 ED) ^{70, 71}	Keine

2.5 Monitoring und Verlaufskontrollen

Empfehlung 2.9 neu 2025

Patienten mit Crigler-Najjar-Syndrom **sollten** an einer für seltene Lebererkrankungen spezialisierten Einrichtung betreut werden^{53, 55, 72}.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Die Hyperbilirubinämie bei der schweren Form des CNS (Typ 1) besteht über das gesamte Leben fort und kann nur durch tägliche Phototherapie unterhalb der neurotoxischen Grenze gehalten werden. Diese Patienten sollten an Zentren mit Erfahrungen in Bezug auf seltene Krankheiten und der Möglichkeit kindlicher Lebertransplantation angebunden werden. Die Überprüfung und Wartung der Phototherapie-Anlage muss je nach Lampentechnik bis z.B. monatlich erfolgen. Weiterhin sind bei Patienten mit Phototherapie-pflichtigem CNS Typ 1 regelmäßige Bilirubin-Kontrollen während der Phototherapie (z.B. kapillär im häuslichen Setting) sowie jährlich eine hepatologische Verlaufskontrolle und dermatologische Vorsorge vorgesehen.⁵⁵

2.6 Komplikationen und Prognose

Empfehlung 2.10 neu 2025

Patienten mit Gilbert-Meulengracht-Syndrom **sollen** über Trigger-Faktoren und mögliche Arzneimitteltoxizität, insbesondere bei Therapie mit Irinotecan informiert werden⁵².

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Benigne BSS (GMS, DJS, RS) sind nicht mit chronischer Leberinflammation, Fibrogenese oder histologischen Auffälligkeiten assoziiert und die Gesamtprognose ist sehr gut⁷³. Es besteht sogar die Möglichkeit von gesundheitlichen Vorteilen durch gering erhöhte Bilirubinwerte, wie es für das GMS gezeigt wurde. In großen Kohortenstudien wie der Framingham Heart Studie und der UK Biobank waren leicht erhöhte Bilirubinspiegel mit einem niedrigeren Risiko für kardiovaskuläre Risikofaktoren oder eine kardiovaskuläre Erkrankung assoziiert^{74, 75}. Weiterhin gibt es Hinweise auf eine verringerte Inzidenz von malignen Erkrankungen wie Lungenkarzinom⁷⁶ oder Endometriumkarzinom⁷⁷ und nicht zuletzt wurde über verringerte Mortalität bei Hyperbilirubinämie aufgrund eines GMS gegenüber der Kontrollgruppe berichtet⁷⁸. Es besteht allerdings durch die verringerte Metabolisierung das erhöhte Risiko für unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen, wie bekannt für Irinotecan und Atazanavir bei GMS (siehe [Tabelle 8](#)).

Die Prognose der schweren Form des CNS (Typ 1) ist abhängig von der Region des Wohnortes des Patienten. In den Industrienationen mit optimalem Zugang zu Phototherapie sind die Mortalität und Morbidität gering⁵⁵. Patienten mit CNS Typ 1 sind immer ikterisch, was zu psychosozialen Problemen

führen kann. Die Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Bilirubin-Gallensteine und möglicherweise auch für die Entwicklung einer Leberfibrose unterschiedlicher Ausprägung, die Häufigkeiten variieren je nach Kollektiv^{54,79}. Die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms wurde beim CNS bislang noch nicht beschrieben.

Die Morbidität des CNS Typ 2 ist gering. Patienten mit Phenobarbital-Abhängigkeit klagen über Nebenwirkungen wie Müdigkeit. Andere Patienten klagen bei erhöhten Bilirubinwerten über "brain fog". Die Mortalität ist gegenüber der Normalbevölkerung nicht erhöht, allerdings wurde kürzlich eine spezifische genetische Variante beschrieben, die bei den betroffenen Patienten zu einer Leberzirrhose führen kann⁷².

Tabelle 8: Wechselwirkungen mit der UGT1A1-Aktivität bei Gilbert-Meulengracht-Syndrom

	Medikament	Quelle
Etablierte Toxizitätsreaktionen	Irinotecan Risikoallele: UGT1A1*28 (A(TA) ₇ TAA), UGT1A7*3 (N129K/R131K/W208R), UGT1A7*12 (-57T>G) <u>Hauptrisiko-Allel bei Japanern:</u> UGT1A1*6 (211G>A)	80-85
	Atazanavir Risikoallele: UGT1A1*28 (A(TA) ₇ TAA), UGT1A3*2a (-66T>C), UGT1A7*3 (N129K/R131K/W208R), UGT1A7*12 (-57T>G)	85-87
	Indinavir Risikoallele: UGT1A1*28 (A(TA) ₇ TAA), UGT1A3*2a (-66T>C), UGT1A7*3 (N129K/R131K/W208R), UGT1A7*12 (-57T>G)	87-89
UGT1A1 Substrate (potentielles Risiko)	Gemfibrozil	90
	Ezetimib	90
	Simvastatin, Atorvastatin, Cerivastatin	91
	Ethinylöstradiol	92
	Buprenorphin	93
	Fulvestrant	94
	Ibuprofen, Ketoprofen	95
Interferon + Ribavirin	96	
Ernährung und UGT1A1	höhere UGT1A1-Aktivität bei Frauen mit UGT1A1*28 durch Zitrusfrüchte und Rutaceae	97
	Kampo und japanische Medizinkräuter inhibieren SN-38 und b-östradiol-3 Glukuronidierung	98

2.7 Spezifische Aspekte zur Transition bei CNS

Die internistischen Gastroenterologen in Deutschland hatten bisher wenig Berührung mit CNS Patienten, die Phototherapie-pflichtig sind, weil die Patienten bisher meistens vor dem achtzehnten Lebensjahr eine Lebertransplantation erhalten haben. Aufgrund der verbesserten Qualität der Phototherapie und der zunehmenden Hoffnung einer zukünftigen Gentherapie hat sich dies geändert. Somit sind die

Erfahrungen in der Betreuung dieser Patienten und der Phototherapie bei internistischen Gastroenterologen gering. Deshalb sind eine gute Transition, ein guter Transfer und ein guter Austausch zwischen den pädiatrischen und internistischen Gastroenterologen wichtig.

Folgende Aspekte spielen für die Patienten mit CNS im Verlauf der Adoleszenz eine wichtige Rolle oder können Probleme verursachen:

- Job und Phototherapie
- Schlafrhythmus
- Beziehung und Phototherapie
- Reisen und Phototherapie
- Soziale Stigmatisierung
- „Versorger“ für die Phototherapie (Wartung, Überprüfung)
- Lebertransplantation, wenn die Phototherapie ineffektiv wird

3 Leitlinie - Syndromale Erkrankungen mit Cholestase

3.1 Definition und Differentialdiagnosen

Empfehlung 3.1 neu 2025

Bei Vorliegen einer Cholestase **sollten** auch syndromale Erkrankungen differenzialdiagnostisch abgeklärt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Syndromale Erkrankungen mit Cholestase bezeichnen eine Gruppe von Erkrankungen, die durch das Vorliegen einer Cholestase in Kombination mit definierten Symptomen gekennzeichnet sind. Die Symptome bzw. Organbeteiligungen dieser Erkrankungen sind in der Regel auf die gleiche genetische Ursache zurückzuführen. [Tabelle 10](#) gibt einen Überblick über syndromale Erkrankungen mit Cholestase.

3.2 Diagnostik

Bei der Diagnosesicherung syndromaler Erkrankungen mit Cholestase spielt die molekulargenetische Diagnostik eine wichtige Rolle. Aufgrund der Vielzahl an betroffenen Genen wird in der Regel ein Whole-Exome Sequencing (WES) mit Paneldiagnostik durchgeführt (siehe [Kapitel 6](#), Genetische Diagnostik). Bei unklaren Befunden kann in einem zweiten Schritt eine Trio-Sequenzierung (Untersuchung des betroffenen Patienten und beider Eltern) oder eine Whole-Genome Sequenzierung (WGS) sinnvoll sein. Die direkte Sequenzierung einzelner Gene („Sanger“-Sequenzierung) wird nur bei spezifischen Fragestellungen empfohlen ⁹⁹.

Empfehlung 3.2 neu 2025

Bei Vorliegen einer syndromalen cholestatichen Erkrankung **soll** eine interdisziplinäre Behandlung in einer dafür spezialisierten Einrichtung erfolgen.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Bei syndromalen Erkrankungen mit Cholestase ist die Prognose häufig von den begleitenden Organmanifestationen abhängig. Daher ist es wichtig, bei Vorliegen einer cholestatichen Lebererkrankung syndromale Formen frühzeitig zu identifizieren. Nach Diagnosestellung sollte die Behandlung interdisziplinär in einer spezialisierten Einrichtung erfolgen, die neben hepatologischer Expertise auch andere Disziplinen wie Orthopädie und Neurologie einbezieht. Eine humangenetische Beratung kann bereits bei dem Verdacht auf das Vorliegen einer syndromalen cholestatichen Erkrankung angeboten werden

und ist nach erfolgter Diagnosestellung anzubieten. Hierbei wird unter anderem das Wiederholungsrisiko bei weiterem Kinderwunsch der Eltern oder Kinderwunsch der betroffenen Patienten thematisiert

99

3.3 Spezifische syndromale Erkrankungen mit Cholestase

3.3.1 Alagille-Syndrom

Epidemiologie und Definition

Das prototypische Beispiel für eine syndromale Erkrankung mit Cholestase ist das Alagille-Syndrom (ALGS), eine autosomal dominant vererbte Multisystemerkrankung mit einer Prävalenz von 1:30.000 bis 1:45.000. Die Ausprägung der unterschiedlichen Organmanifestationen ist variabel ¹⁰⁰. Das Vorhandensein von drei von fünf bzw. sieben diagnostischen Kriterien definiert das Alagille Syndrom. Die fünf „klassischen“ Major-Kriterien sind die Cholestase (aufgrund einer intrahepatischen Gallenganghypoplasie), Veränderungen am Auge (Embryotoxon posterius), typische Auffälligkeiten des Gesichts (tiefliegende Augen, prominente Stirn, ein schmales Kinn), Herzfehler (z.B. Pulmonalarterienstenose) und Skelettveränderungen (Schmetterlingswirbel). Unlängst wurden diese fünf Kriterien durch zwei weitere Kriterien ergänzt, nämlich durch das Vorhandensein von Nieren- und Gefäßanomalien, erstere treten als strukturelle (Nierenzysten) oder funktionelle (renal tubuläre Azidose) Veränderungen und letztere z.B. in Form intrakranieller Aneurysmen, renovaskulärer Veränderungen oder eines „mid aortic syndrome“ auf ¹⁰¹. (siehe [Tabelle 9](#)).

Empfehlung 3.3

neu 2025

Die Diagnose des Alagille-Syndroms **sollte** bei Vorliegen von drei der fünf bzw. sieben diagnostischen Kriterien oder durch molekulargenetische Diagnostik gestellt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Tabelle 9: Klinisch-diagnostische Kriterien des Alagille-Syndroms¹⁰¹

Organsystem	Klinische Kriterien
Phänotypische Charakteristika	tiefliegende Augen prominente Stirn schmales Kinn
Leber	Gallenganghypoplasie mit Cholestase
Augen	Embryotoxon posterius
Herz	Pulmonalarterienstenose
Skelett	Schmetterlingswirbel
Niere	<u>Strukturell:</u> Nierenzysten <u>Funktionell:</u> renal tubuläre Azidose
Gefäßsystem	intrakranieller Aneurysmen renovaskulärer Veränderungen „mid aortic syndrome“

Hintergrund

Bei positiver Familienanamnese sind zur Diagnosestellung des ALGS weniger diagnostische Kriterien erforderlich. Der Nachweis einer krankheitsursächlichen Variante in den Genen *JAG1* oder *NOTCH2* in Kombination mit einer positiven Familienanamnese ist ausreichend, um die Diagnose zu stellen. Sollte ein Patient mit einer positiven Familienanamnese für das ALGS jedoch nicht auf eine genetische Prädisposition untersucht worden sein oder keine krankheitsursächliche Varianten identifiziert werden, genügen zwei diagnostische Kriterien, um die Diagnose zu bestätigen^{101, 102}.

Herz-Kreislauf-Manifestationen werden bei 90–97%¹⁰³ der Patienten mit ALGS beobachtet¹⁰⁰. Typische kardiovaskuläre Läsionen umfassen eine Pulmonalarterienstenose oder -hypoplasie sowie intrakardiale Anomalien, wie Fallot-Tetralogie mit oder ohne Pulmonalatresie. Bei ungefähr 40% der Patienten wird eine Nierenbeteiligung beobachtet. Neurovaskuläre Anomalien werden bei 15% der Patienten mit ALGS beobachtet und haben einen hohen Einfluß auf die Mortalität¹⁰⁴.

Diagnostik

Das ALGS wird durch krankheitsursächliche Varianten in *JAG1* und *NOTCH2* verursacht¹⁰⁵. In >95% der Fälle werden krankheitsursächliche Varianten in *JAG1* nachgewiesen¹⁰⁰. Patienten mit ALGS benötigen in Anbetracht der multiplen Organmanifestationen die Evaluation durch ein multidisziplinäres Team aus den Bereichen der Hepatologie, Genetik, Kardiologie und Nephrologie, der Ophthalmologie sowie der Neurologie und ggf. der Neurochirurgie¹⁰⁶.

Therapie

Das Behandlungsprinzip der Lebererkrankung bei Patienten mit ALGS unterscheidet sich, wie bei den anderen syndromalen Erkrankungen mit Cholestase, nicht von der Cholestasetherapie ohne begleitende syndromale Erkrankung (siehe [Kapitel 7](#)). Das am meisten die Lebensqualität bei ALGS beeinträchtigende Symptom ist der Juckreiz. Nicht beherrschbarer Juckreiz ist die häufigste Indikation zur Lebertransplantation im Kindesalter¹⁰⁵. Spezifische Therapieaspekte des ALGS sind im [Abschnitt 7.3.1](#) aufgeführt.

Die Therapie der extrahepatischen Manifestationen bei ALGS sollte in spezialisierten Zentren von multidisziplinären Teams durchgeführt werden. Chirurgische Therapieoptionen beinhalten z. B. korrigierende Eingriffe bei zerebralen Aneurysmen (bei symptomatischen oder Ruptur-gefährdeten Fällen) oder bei strukturellen Nierenanomalien bis hin zur Nierentransplantation bei terminaler Niereninsuffizienz. Patienten mit kardialer Beteiligung benötigen mitunter intravaskuläre Interventionen oder korrigierende Herzoperationen¹⁰⁷.

Statement	3.4	neu 2025
Die symptomatische Behandlung der Cholestase, die im Rahmen einer syndromalen Erkrankung auftritt, unterscheidet sich grundsätzlich nicht von der einer Cholestase ohne begleitende syndromale Erkrankung.		
[Expertenkonsens, starker Konsens]		

Monitoring und Verlaufskontrolle

Es ist davon auszugehen, dass viele Kinder und Jugendliche mit ALGS aufgrund der jüngsten therapeutischen Fortschritte in der Therapie der Cholestase und vor allem des Juckreizes durch IBAT-Inhibitoren bis ins Erwachsenenalter nicht lebertransplantiert werden müssen¹⁰⁸. Das Risiko für Komplikationen aufgrund extrahepatischer Krankheitsmanifestationen bleibt jedoch weiterhin lebenslang bestehen. Empfehlungen für eine entsprechende medizinische Überwachung wurden jüngst publiziert¹⁰² und enthalten neben einem halbjährlichen HCC-Screening mittels Sonographie und AFP-Bestimmung und einer jährlichen nephrologischen Kontrolluntersuchung anlassbezogene Untersuchungen, um cerebrovaskuläre Blutungen und Schwangerschaftskomplikationen zu verhindern^{102, 109}.

Empfehlung 3.5

neu 2025

Bei der Diagnose und der Nachsorge eines Patienten mit Alagille-Syndrom **sollen** hepatische und extrahepatische (z.B. kardiale, nephrologische, neurovaskuläre) Manifestationen berücksichtigt werden.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

3.3.2 Weitere syndromale Erkrankungen mit Cholestase

Tabelle 10 zeigt einen Überblick über syndromale Erkrankungen mit Cholestase. Es bestehen Überlappungen mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen (Störungen der Glykosylierung) und Störungen der Gallensäuresynthese (Zellweger-Spektrum-Erkrankung). Diagnostik, Therapie und Prognose hängen von der Art und dem Schweregrad der Begleiterkrankungen ab. Die symptomatische Behandlung der Cholestase, die im Rahmen einer syndromalen Erkrankung auftritt, unterscheidet sich grundsätzlich nicht von der einer Cholestase ohne begleitende syndromale Erkrankung (siehe **Statement 3.4**).

Tabelle 10: Syndromale Erkrankungen mit Cholestase¹

Name / OMIM-/ORPHA-Code	Beschreibung:
Alagille-Syndrom ^{104, 110, 111} OMIM: 118450, 610205 ORPHA: 52, 261619, 261629	Prävalenz: 1:30.000-1:45.000 Typische Symptome: Cholestatische Hepatopathie, faziale Auffälligkeiten, Pulmonalstenose Organbeteiligung: Leber, Herz, Auge, Gefäßsystem, Niere, Skelett Lebensalter (Beginn der Cholestase): Neugeborenen- bis Kleinkindalter Genetik: Krankheitsursächliche Varianten im <i>JAG1</i> - oder <i>NOTCH2</i> -Gen, autosomal dominant Prognose: Abhängig von Schwere der Leberbeteiligung und sonstiger Organbeteiligung.
“Arthrogyriposis-renal dysfunction-cholestasis“-Syndrom (ARCS) ¹¹² OMIM: 613404, 208085 ORPHA: 2697	Prävalenz: <1:1.000.000, sehr selten, bisher <100 Patienten beschrieben Typische Symptome: Arthrogyriposis, renale Tubulopathie, Cholestase (niedrige oder normale gGT) Organbeteiligung: Gelenke, Nieren, Leber Lebensalter (Beginn der Cholestase): Neugeborenenalter Genetik: Krankheitsursächliche Varianten in den Genen <i>VPS33B</i> und <i>VIPAS39</i> (<i>VIPAR</i>), autosomal rezessiv

Name / OMIM-/ORPHA-Code	Beschreibung:
	<p>Prognose: Viele Patienten versterben im ersten Lebensjahr.</p>
<p>Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD) und kongenitale Leberfibrose ¹¹³ OMIM: 263200, 617610 ORPHA: 731</p>	<p>Prävalenz: 1:20.000, sehr selten, beide Geschlechter gleich häufig</p> <p>Typische Symptome: Niereninsuffizienz, neonatale Atemnot/-fehlfunktion aufgrund pulmonaler Hypoplasie, Hyponatriämie, Hypertonie, Harnwegs-infektionen, angeborene Leberfibrose (CHF), portale Hypertension, Caroli-Syndrom</p> <p>Organbeteiligung: Niere, Leber, Milz, Lunge</p> <p>Lebensalter (Beginn der Cholestase): Neugeborenenalter</p> <p>Genetik: Krankheitsursächliche Varianten in den Genen <i>PKHD1</i> (6p12.2-3) und <i>DZIP1L</i> (3q22.3), autosomal-rezessiv</p> <p>Prognose: Reduzierte Lebenserwartung abhängig vom Phänotyp; bei neonataler Atemnot Letalität 30-40%, 50% ESRD im Kindesalter, ggf. Nieren- und Lebertransplantation.</p>
<p>“Biliary-renal-neurologic and skeletal”-Syndrom (BRENS) ¹¹⁴ OMIM: 619534 ORPHA: n.n.</p>	<p>Prävalenz: <20 Patienten beschrieben</p> <p>Typische Symptome: Neonatale Cholestase, Leberfibrose und Zirrhose, Postaxiale Polydaktylie, Hydrozephalus, Netzhautanomalien und Situs inversus</p> <p>Organbeteiligung: Leber, Herz, Nieren, Augen, ZNS, Gelenke</p> <p>Lebensalter (Beginn der Cholestase): Neonatalzeit</p> <p>Genetik: Krankheitsursächliche Varianten im <i>TTC26</i>-Gen, autosomal rezessiv, bisher nur homozygote Patienten beschrieben</p> <p>Prognose: Insgesamt variabler Phänotyp</p>
<p>“Carbohydrate-deficient glycosylation” -Syndrome mit Hepatopathie (CDG) ¹¹⁵⁻¹¹⁷</p> <p>PMM2-CDG (Typ 1a) OMIM: 212065 ORPHA: 79318</p> <p>MPI-CDG (Typ 1b) OMIM: 602579 ORPHA: 79319</p> <p>PGM1-CDG (Typ 1t) OMIM: 614921 ORPHA: 319646</p> <p>CCDC115-CDG (Typ Ilo) OMIM: 616828 ORPHA: 468684</p> <p>TMEM199-CDG (Typ IIp) OMIM: 616829 ORPHA: 466703</p> <p>ATP6AP1-CDG OMIM: 300972 ORPHA: 692790</p> <p>ATP6AP2-CDG OMIM: 301045 ORPHA: n.n.</p>	<p>Prävalenz: <i>PMM2</i>-CDG: häufigste CDG, über 900 mal beschrieben, variiert je nach Ethnie: ca. 1/20.000 bei Finnen und Ashkenazi-Juden und 1:28.800 in afrikanisch/afro-amerikanisch-stämmiger Bevölkerung <i>MPI</i>-CDG: <1/1.000.000 <i>PGM1</i>-CDG: <1/1.000.000 <i>CCDC115</i>-CDG: <1/1.000.000 <i>TMEM199</i>-CDG: <1/1.000.000 <i>ATP6AP1</i>-CDG: Unbekannt, ca. 30 Patienten beschrieben <i>ATP6AP2</i>-CDG: Unbekannt, wenige Patienten beschrieben</p> <p>Typische Symptome: Neonatale Hepatopathie mit oder ohne Cholestase, häufig isolierte Transaminasenerhöhung, die sich im Erwachsenenalter normalisieren kann, kongenitale Leberfibrose/-zirrhose (v.a. <i>MPI</i>), Erniedrigtes Ceruloplasmin (v. a. <i>CCDC115</i>, <i>TMEM199</i>, <i>ATP6AP1</i>, <i>ATP6AP2</i>), Koagulopathie (v. a. <i>PMM2</i>, <i>MPI</i>, <i>PGM1</i>, <i>CCDC115</i>, <i>TMEM199</i>), Strabismus (v. a. <i>PMM2</i>), Entwicklungsverzögerung (v. a. <i>PMM2</i>, <i>CCDC115</i>, auch <i>ATP6AP1</i>, <i>ATP6AP2</i>), Dysmorphien (v. a. <i>PMM2</i>, <i>PGM1</i>, <i>ATP6AP1</i>, <i>ATP6AP2</i>, auch <i>CCDC115</i>-CDG), Hypoglykämie (v. a., <i>PGM1</i>, <i>PMM2</i>, <i>ATP6AP1</i>, <i>ATP6AP2</i>)</p> <p>Organbeteiligung: ZNS (außer <i>MPI</i>-CDG), Muskeln (Herz und Augenmuskeln), Leber, Blut/Gerinnung</p> <p>Lebensalter: Beginn der Cholestase in der Neonatalzeit oder Kleinkindesalter, gelegentlich Adoleszenz</p> <p>Genetik: Krankheitsursächliche Varianten in den Genen <i>PMM2</i>, <i>MPI</i>, <i>PGM1</i>, <i>CCDC115</i>, <i>TMEM199</i> autosomal-rezessiv,; <i>ATP6AP2</i> und <i>ATP6AP1</i>- X-chromosomal; zudem Transferrin Glycoform Analyse per isoelektrischer Fokussierung des Transferrins als screening sinnvoll.</p> <p>Prognose: Abhängig vom Typ: Letalität 20% in den ersten vier Lebensjahren bei <i>PMM2</i>-CDG (doch die meisten erreichen Adoleszenz), normale Entwicklung und Lebensqualität bei <i>MPI</i>-CDG unter Mannose-Behandlung; bei <i>PGM1</i>-CDG unter D-Galactose-Behandlung gut behandelbare Koagulopathie, Hepatopathie und teilweise erfolgreiche Behandlung der Kardiomyopathie und Hypoglykämie</p>
<p>Cholestase-Lymphödem-Syndrom (Aagenaes-Syndrom) ¹¹⁸ OMIM: 214900 ORPHA: 1414</p>	<p>Prävalenz: <1:1.000.000, sehr selten (hauptsächlich bei Personen norwegischer Abstammung)</p> <p>Typische Symptome: Lymphödem der unteren Extremität, neonatale Cholestase und im Verlauf rezidivierende Cholestase</p> <p>Organbeteiligung: Lymphsystem (kongenitale Hypoplasie der Lymphgefäße), Leber</p>

Name / OMIM-/ORPHA-Code	Beschreibung:
	<p>Lebensalter (Beginn der Cholestase): Neonatalzeit</p> <p>Genetik: Gemeinsamer Haplotyp auf Chromosom 15q, autosomal rezessiv</p> <p>Prognose: Abhängig vom Verlauf der Lebererkrankung, Entwicklung einer Leberzirrhose in 25% der Fälle.</p>
<p>“Cholestasis-pigmentary retinopathy-cleft palate“-Syndrom (Hardikar-Syndrom) ¹¹⁹ OMIM: 301068 ORPHA: 1415</p>	<p>Prävalenz: <1:1.000.000, sehr selten, nur wenige Fälle berichtet</p> <p>Typische Symptome: Obstruktive Cholestase, obstruktive Nephropathie, Malrotation, urogenitale Fehlbildung, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Pigmentretinopathie, kongenitale Herzfehler</p> <p>Organbeteiligung: Leber, Nieren, Intestinum, Urogenitaltrakt, Augen, Herz</p> <p>Lebensalter (Beginn der Cholestase): Nicht spezifiziert</p> <p>Genetik: Das Hardikar-Syndrom ist ein spezifisch weiblicher Phänotyp bei krankheitsursächlichen Nonsense- oder Frameshift-Varianten im <i>MED12</i>-Gen, X-chromosomal (dominant)</p> <p>Prognose: Insgesamt variabler Phänotyp</p>
<p>“Growth restriction“, Aminoazidurie, Cholestase, Eisenüberladung (“iron overload“), Laktazidose und früher Tod (“early death“)-Syndrom (GRACILE) ¹²⁰ OMIM: 603358 ORPHA: 53693</p>	<p>Prävalenz: In Finnland 1:50.000, global nur Einzelfälle beschrieben</p> <p>Typische Symptome: Intrauterine Wachstumsretardierung, Laktatazidose, Aminoacidurie, Cholestase, Störungen im Eisenstoffwechsel</p> <p>Organbeteiligung: Multisystemerkrankung (Mitochondriopathie)</p> <p>Lebensalter (Beginn der Cholestase): Neugeborenenalter</p> <p>Genetik: Krankheitsursächliche Varianten im <i>BCS1L</i>-Gen, autosomal rezessiv</p> <p>Prognose: Versterben innerhalb der ersten Lebensmonate</p>
<p>“Hepato-reno-cardiac degenerative fibrosis“-Syndrom (HRCDF) ¹²¹ OMIM: 619902 ORPHA: n.n.</p>	<p>Prävalenz: 15 Patienten beschrieben</p> <p>Typische Symptome: Leberfibrose im Kindes- oder frühen Erwachsenenalter, mit späterer Entwicklung von fibrozystischer Nierenerkrankung und hypertropher Kardiomyopathie</p> <p>Organbeteiligung: Leber, Niere, Herz</p> <p>Lebensalter (Beginn der Cholestase): Variabel, häufig ist Cholestase das erste Symptom des Syndroms.</p> <p>Genetik: Krankheitsursächliche Varianten im <i>TULP3</i>-Gen, autosomal rezessiv</p> <p>Prognose: Progressive Lebererkrankung, in einigen Fällen ist eine Leber-TX im 3. Lebensjahrzehnt erforderlich.</p>
<p>“Infantile-onset multisystem neurologic, endocrine, and pancreatic disease-2“-Syndrom (IMNEPD2) ^{122, 123} OMIM: 619418 ORPHA: n.n.</p>	<p>Prävalenz: 13 Patienten beschrieben</p> <p>Typische Symptome: Cholestatische Hepatitis, Fütterstörung mit Dystrophie, Hypoglykämien, globale Entwicklungsstörung</p> <p>Organbeteiligung: Gehirn, Ohr, Auge, Schilddrüse, Leber, Niere, Pankreas</p> <p>Lebensalter (Beginn der Cholestase): Neugeborenen-/Säuglingsalter</p> <p>Genetik: Krankheitsursächliche Varianten im <i>YARS1</i>-Gen, autosomal rezessiv</p> <p>Prognose: Variabel</p>
<p>Neonatales Ichthyosis -sklerosierende Cholangitis-Syndrom (IL-VASC) ¹²⁴ OMIM: 607626 ORPHA: n.n.</p>	<p>Prävalenz: <1:1.000.000, sehr selten, weniger als 10 Fälle berichtet</p> <p>Typische Symptome: Komplexes Ichthyose-Syndrom mit Hypotrichose der Kopfhaut, narbiger Alopezie, Ichthyose und sklerosierender Cholangitis</p> <p>Organbeteiligung: Leber, Milz, Leukozyten, Haut, Haare, Zahnstatus</p> <p>Lebensalter (Beginn der Cholestase): Neugeborenenalter</p> <p>Genetik: Krankheitsursächliche Varianten im <i>CLDN1</i>-Gen (3q28-q29), autosomal-rezessiv</p> <p>Prognose: Abhängig vom Verlauf der Lebererkrankung, ggf. Lebertransplantation</p>

Name / OMIM-/ORPHA-Code	Beschreibung:
<p>“Neurodevelopmental disorder with microcephaly, seizures and neonatal cholestasis”-Syndrom (NED-MS) ^{125, 126} OMIM: 619685 ORPHA: n.n.</p>	<p>Prävalenz: 3 Patienten beschrieben Typische Symptome: Schwer beeinträchtigte globale Entwicklung, erkennbar bereits im Säuglingsalter. Gelbsucht und Hepatomegalie aufgrund neonataler Cholestase, Gedeihstörung mit fortschreitender Mikrozephalie, Hypotonie ohne Kopfkontrolle, Unfähigkeit zu sitzen, gehen oder sprechen, schlechte oder fehlende visuelle Fixierung, schlechtes Sehvermögen, schwaches soziales Lächeln und schlechte Ernährung; erhöhte Leberenzyme, erhöhtes Gesamt- und konjugiertes Serum-Bilirubin, erhöhte alkalische Phosphatase, Organbeteiligung: Leber, ZNS Lebensalter (Beginn der Cholestase): Neonatalzeit Genetik: Krankheitsursächliche Varianten im <i>VPS50</i>-Gen, autosomal rezessiv Prognose Tod im früher Kindesalter.</p>
<p>“Obesity, early-onset with adrenal insufficiency and red hair”-Syndrom (OBAIRH) * ¹²⁷ OMIM: 609734 ORPHA: 71526</p>	<p>Prävalenz: 1 Patient beschrieben Typische Symptome: Hypoglykämien, Cholestase, Hyperphagie Organbeteiligung: Endokrines System, Lebensalter (Beginn der Cholestase): Neonatalperiode Genetik: Krankheitsursächliche Varianten im <i>POMC</i>-Gen, autosomal rezessiv Prognose: Unbehandelt letales Leberversagen</p>
<p>“Osteo-oto-hepatoenteric”-Syndrom (OOHE) ¹²⁸ OMIM: 619377 ORPHA: n.n.</p>	<p>Prävalenz: <10 Patienten beschrieben Typische Symptome: Knochenbrüchigkeit, Hörverlust, Cholestase und angeborener Durchfall Organbeteiligung: Leber, Knochen, ZNS, Darm Lebensalter (Beginn der Cholestase): Nicht spezifiziert Genetik: Krankheitsursächliche Varianten im <i>UNC45A</i>-Gen, autosomal rezessiv Prognose: Variabler Phänotyp</p>
<p>Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC) ATB8B1-Defizienz (PFIC 1) OMIM: 211600 ORPHA: 79306</p> <p>ABCB11/BSEP-Defizienz (PFIC 2) OMIM: 601847 ORPHA: 79304</p> <p>ABCB4/MDR3 (PFIC 3) OMIM: 602347 ORPHA: 79305</p> <p>TJP2-Defizienz (PFIC 4) OMIM: 615878 ORPHA: 480483</p> <p>MYO5B-Defizienz (PFIC 10) ^{117, 129, 130} OMIM: 619868 ORPHA: 480491</p>	<p>Prävalenz: 1/50.000 bis 1/100.000 Typische Symptome: Generell überlappende Symptome (Cholestase, Diarrhö, Steatorrhö, fettlösliche Hypovitaminosen, Gedeihstörungen), allerdings häufig mit folgender Genotyp-Phänotyp-Verteilung</p> <ul style="list-style-type: none"> – FIC1-Defizienz (PFIC 1) (<i>ATP8B1</i>) Cholestase mit normaler GGT, Juckreiz, Diarrhö und Steatorrhö, Schallempfindungs-Schwerhörigkeit – BSEP-Defizienz (PFIC 2) (<i>ABCB11</i>) Cholestase mit normaler GGT und erhöhten Transaminasen, rasch progrediente cholestatische Riesenzellhepatitis, Gedeihstörungen, Juckreiz, Hepatozelluläres oder Cholangio-Karzinom, – MDR3-Defizienz (PFIC 3) (<i>ABCB4</i>) Cholestase mit normalen oder erhöhtem GGT (initial bei Neugeborenen aber auch Adoleszenten, weite Altersspanne), minimaler Juckreiz, Gallensteine – TJP2-Defizienz (<i>TJP2</i>) Cholestase mit normaler GGT, Zirrhose – Myosin5B-Defizienz (<i>MYO5B</i>) Cholestase mit normaler, GGT, Diarrhö, starker Juckreiz <p>Organbeteiligung: Leber, Darm (v.a. <i>MYO5B</i>), Innenohr, u.U. Pankreas Lebensalter (Beginn der Cholestase): Neugeborenen- oder Kleinkindesalter, allerdings PFIC3 eher später im Kindesalter oder Adolzenz Genetik: Krankheitsursächliche Varianten in o. g. Genen, autosomal-rezessiv, bei leichteren Formen auch autosomal dominant Prognose: Abhängig vom Genotyp</p>
<p>Senior-Boichis-Syndrom – kongenitale Nephronophthise und Leberfibrose ^{131, 132} OMIM: 616217</p>	<p>Prävalenz: <1:1.000.000, sehr selten, weniger als 10 Fälle berichtet Typische Symptome:</p>

Name / OMIM-/ORPHA-Code	Beschreibung:
ORPHA: 84081	<p>Tubulointerstitielle Nierenerkrankung mit terminalem Nierenversagen in Kombination mit kongenitaler Leberfibrose, tapeto-retinalen Degeneration und geistiger Behinderung</p> <p>Organbeteiligung: Niere, Leber, Milz, Augen, Nervensystem</p> <p>Lebensalter (Beginn der Cholestase): Neugeborenenalter</p> <p>Genetik: Krankheitsursächliche Varianten im <i>DCDC2</i>-Gen, autosomal-rezessiv</p> <p>Prognose: Abhängig vom Verlauf der Leber- und Nierenerkrankung, ggf. Organtransplantation</p>
<p>Zellweger Spektrum-Störung ¹³³ OMIM: 214100, 214110, 614859, 614862, 614866, 614870, 614872, 617370, 614876, 614882, 614883, 614886, 614887 ORPHA: 912, 79189</p> <p>(siehe auch Tabelle 5)</p>	<p>Prävalenz: Variabel: 1/50.000 in den Vereinigten Staaten und 1/500.000 in Japan</p> <p>Typische Symptome: Neonatale Krampfanfälle, Muskelhypotonie, charakteristische kraniofaziale Merkmale (z.B. abgeflachte Fazies, breite Nasenwurzel), Entwicklungsverzögerungen, Leberfunktionsstörungen mit Koagulopathie; bei älteren Kindern eine progrediente Schallempfindungs-Schwerhörigkeit und Netzhautdystrophie.</p> <p>Organbeteiligung: ZNS, Augen, Hörsystem, Leber (Hepatomegalie, Cholestase, synthetische Dysfunktion), Nieren (Zysten), Nebennieren, Knochen (Chondrodysplasia Punctata)</p> <p>Lebensalter: Beginn der Cholestase in der Neugeborenenzeit, u.U. Kleinkindesalter</p> <p>Genetik: 90% krankheitsursächliche Varianten in <i>PEX1</i> (70% der Fälle), <i>PEX6</i>, <i>PEX10</i>, <i>PEX12</i>, <i>PEX26</i>. Seltener: <i>PEX13</i>, <i>PEX14</i>, <i>PEX16</i>, <i>PEX19</i>, <i>PEX2</i>, <i>PEX3</i>, <i>PEX5</i> und <i>PEX11B</i>, autosomal-rezessiv</p> <p>Prognose: Variabel und hängt von Organ-Konstellation und Schwere ab; meisten Patienten überleben nicht bis zum Erwachsenenalter. Ausnahmen berichtet: Erwachsene mit überwiegend sensorischen Defiziten, aber normalem neurologischem Entwicklungsverlauf</p>

*Kandidatengen

4 Leitlinie – PFIC und BRIC

4.1 Klinisches Bild und Differentialdiagnose

Die progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC) umfasst eine kontinuierlich größer werdende Gruppe monogenetisch determinierter, in der Regel autosomal-rezessiv vererbter, cholestatischer Erkrankungen. Diese sind durch hepatozelluläre Störungen der Gallesekretion gekennzeichnet. Die Störungen betreffen u. a. die Funktion hepatokanalikulärer Transportproteine (PFIC Typen 1 - 3), die interzelluläre Architektur (tight junctions, PFIC Typ 4), den Gallensäurerezeptor (FXR, PFIC Typ 5) oder die Zellpolarität (PFIC Typ 6) ¹³⁴. Nach klinischen Merkmalen wie dem Auftreten in der Schwangerschaft oder episodenhaftem Auftreten ohne primäre Hinweise auf eine chronische Lebererkrankung wurden Unterformen wie BRIC (benigne rekurrende intrahepatische Cholestase) und schwangerschaftsassozierte Cholestase (Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy, ICP) definiert. Als LPAC (Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis) wurde ein mit Gallensteinen assoziiertes Krankheitsbild durch krankheitsursächliche Varianten im *ABCB4*-Gen der hepatokanalikulären Phosphatidylcholin-Flippase beschrieben.

Epidemiologie

In der Europäischen Union wird eine Krankheit als "selten" definiert, wenn von ihr maximal 1 von 2.000 Menschen betroffen sind. Die genetischen Cholestasesyndrome entsprechen den Kriterien von sehr seltenen Krankheiten, auch "orphan disease" genannt.

Wie hoch sind Prävalenz und Inzidenz der PFIC-Typen 1 - 3?

Die Datenlage ist aufgrund der Seltenheit schwierig. In Metaanalysen wurden ca. 10% der pädiatrischen Patienten mit Cholestase genannt ^{135,136}, davon 60 - 80% mit PFIC Typ 2. Die Prävalenz wurde in vier Studien auf regionaler Bevölkerungsebene in den USA, Pakistan, Indien und Saudi-Arabien ermittelt ¹³⁷⁻¹⁴⁰. Malik et al. (2017) beobachteten, dass bei 1,9% der Patienten, die innerhalb von drei Jahren am "The Children's Hospital & The Institute of Child Health" in Lahore aufgenommen wurden, eine PFIC diagnostiziert wurde. Flores et al. (2018) dokumentierten 17 Patienten, die im Laufe des Jahres 2016 mit PFIC aufgenommen wurden, und Meena et al. (2017) berichteten, dass PFIC (n = 15) die häufigste Ursache für PILBD (Paucity of Interlobular Bile Ducts) bei Säuglingen (n = 632 Biopsien) ist. Alhebbi et al. (2020) stellen fest, dass PFIC Typ 1 - 4-Erkrankungen die Hauptursache für familiäre Lebererkrankungen in ihrer Studienpopulation mit einer hohen Konsanguinitätsrate von > 50 % waren.

Die Berichts- und Diagnosemethoden machen Vergleiche schwierig. Die folgenden Prävalenzdaten wurden in Baker et al. (2019)¹³⁵ zusammengefasst: 11,7% der Kinder mit chronischer intrahepatischer Cholestase in 16 Zentren in den USA ¹⁴¹, 12,9% der mit neonataler Cholestase aufgenommenen Säuglinge in Schweden ¹⁴² und 9,0% der Säuglinge < 2 Jahre mit Cholestase, akutem Leberversagen oder Splenomegalie in 13 internationalen Zentren ¹⁴³.

4.2 Ätiologie und Pathogenese

Welche Unterformen der PFIC sind bekannt und wie werden sie klassifiziert?

Vor einigen Jahren wurden sechs Typen der PFIC durch krankheitsursächliche Varianten in den Genen *ATP8B1*, *ABCB11*, *ABCB4*, *TJP2*, *NR1H4* und *MYO5B* beschrieben. Bereits seit Längerem bekannt sind die Defekte der hepatokanalikulären Transportproteine FIC1 (*ATP8B1*), BSEP (*ABCB11*) und MDR3 (*ABCB4*). Durch Entwicklungen der genetischen Diagnostik wurden als weitere seltene Formen ZO-2 (*TJP2*), FXR (*NR1H4*) und Myosin 5B (*MYO5B*) detektiert. Bisher nur in Einzelfällen bzw. einzelnen Familien und Kohorten wurden weitere familiäre, mit chronischer Cholestase assoziierte Kandidatengene entdeckt (*USP53*¹⁴⁴, *KIF12*¹⁴⁵, *DCDC2*¹³¹, *ZFYVE19*¹⁴⁶, *SLC51A*¹⁴⁷, *SEMA7A*¹⁴⁸). Aufgrund weiterer, bisher genetisch ungeklärter, familiär gehäuft auftretender Fälle ist von additiven, bisher noch nicht detektierten Cholestase-Genen auszugehen. **Tabelle 11** fasst die aktuelle PFIC-Klassifikation entsprechend des OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)-Katalogs zusammen (www.omim.org).

Tabelle 11: Formen der PFIC

Gen	PFIC Nr.	Protein	Pathomechanismus	OMIM Nr.
<i>ATP8B1</i>	PFIC1	FIC1	Gallensäuren-Transporter (niedrige GGT)	211600
<i>ABCB11</i>	PFIC2	BSEP	Gallensäuren-Transporter (niedrige GGT)	601847
<i>ABCB4</i>	PFIC3	MDR3	Phospholipid-Transporter (hohe GGT)	602347
<i>TJP2</i>	PFIC4	TJP2	Defiziente tight junctions (niedrige GGT)	615878
<i>NR1H4</i>	PFIC5	FXR	Gallensäuren-Homöostase (niedrige GGT)	617049
<i>SCL51A</i>	PFIC6	OST-alpha	Gallensäuren-Transporter	619484
Weitere Kandidaten				
<i>USP53</i>	PFIC7		Zellpolarität (niedrige GGT)	619658
<i>KIF12</i>	PFIC8	KIF12	Zellpolarität und intrazellulärer Transport (hohe GGT)	619662
<i>ZFYVE19</i>	PFIC9		Ziliopathie der Cholangiozyten (hohe GGT)	619849
<i>MYO5B</i>	PFIC10	Myosin 5B	gestörter BSEP-Transport (niedrige GGT, teilweise MVID), (früher: PFIC 6)	619816
<i>SEMA7A</i>	PFIC11		Reduktion der BSEP- und MRP2 (ABCC2)-Expression	619874
<i>VPS33B</i>	PFIC12		Gallensäuren-Transporter	620010
<i>PSKH1</i>	PFIC13		Ziliopathie (hohe GGT)	

Welche pathophysiologischen Mechanismen unterliegen den PFIC-Typen?

Die Gallebildung dient der Elimination von Cholesterin, lipophilen Endprodukten und Xenobiotika. Für die Ausscheidung von Cholesterin werden zur Bildung gemischter Mizellen, Gallensäuren und Phospholipide benötigt. Gallensäuren werden aus dem Serum an der sinusoidalen Membran aufgenommen und an der kanalikulären Membran unter Energieverbrauch durch die Gallensalzexportpumpe BSEP in die Galle ausgeschieden. Gemeinsames Merkmal aller PFIC-Erkrankungen ist eine Störung der hepatozellulären Synthese, der Sekretion oder des Transports von Gallensalzen durch eine Fehlbildung von Transportproteinen oder eine Störung der interzellulären Architektur bzw. Zellpolarität. Die Membran zwischen Hepatozyten und Gallekanalikus enthält zahlreiche Transportproteine, welche eine zentrale Rolle in der Sekretion der Gallebestandteile und damit Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit spielen. Der Substrattransport über die kanalikuläre Membran erfolgt unter Energieverbrauch gegen osmotische und chemische Gradienten. Die Bile Salt Excretory Pump (BSEP) transportiert monovalente Gallensäuren. Am Phospholipidtransport sind das MDR3- (Multidrug Resistance Glycoprotein 3), das auch ATP Binding Cassette (ABC)-Transporter B4 bezeichnet wird, und das FIC1 (Familial Intrahepatic Cholestasis 1)-Protein beteiligt. Defekte von BSEP oder FIC1 führen zum Fehlen von Gallensäuren in der Galle, zur intrahepatozellulären Akkumulation und Toxizität bis zur Zirrhose sowie zur Bildung von Cholesterinkristallen und -steinen. Beim MDR3-Defekt führt der kanalikuläre Phospholipidmangel zum Überschuss von ungebundenen Gallensäuren, welche toxisch auf das Gallengangepithel einwirken und die Lithogenität in der Galle erhöhen. Bei anderen Formen sind verschiedene weitere Mechanismen involviert, wie die Regulation der Gallensäurensynthese über den FXR-Rezeptor (PFIC Typ 5), die Schädigung der Leberzellen durch Veränderungen der Zellpolarität (PFIC Typ 7 und 8), der tight junctions (PFIC Typ 4) oder des intrazellulären BSEP-Transports (PFIC Typ 3, 8 und 10).

Welche PFIC-Typen sind mit einem erhöhten Risiko für die Ausbildung von intrahepatischen Gallensteinen assoziiert?

PFIC Typ 3 (LPAC) ist mit einem signifikant erhöhten Risiko für intrahepatischen Sludge und Mikrolithiasis sowie extrahepatische Cholesterin-Gallensteine assoziiert. Eine aktuelle französische Studie (Dong 2020¹⁴⁹) hat belegt, dass etwa 1% aller symptomatischen Gallenstein-Erkrankungen durch krankheitsursächliche *ABCB4*-Varianten bedingt sind. In Fallserien zeigte sich auch eine erhöhte Gallenstein-Prävalenz bei Trägern von Varianten des für die Gallensäurenexportpumpe kodierenden *ABCB11*-Gens (PFIC Typ 2) (Van Mil 2004¹⁵⁰).

Wie hoch ist bei Patienten mit PFIC Typ 2 das Risiko für die Bildung von BSEP-Antikörpern nach Lebertransplantation (Antibody-induced BSEP Deficiency)?

Empfehlung 4.1

neu 2025

Bei Zustand nach Lebertransplantation wegen einer PFIC2 **soll** auf Zeichen einer erneuten BSEP-Defizienz durch Anti-BSEP-Antikörperbildung geachtet werden.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Bei Patienten mit PFIC Typ 2 und erfolgter Lebertransplantation kann es zu einer Bildung von Autoantikörpern (polyklonal, IgG) gegen intra- und extrazelluläre Domänen der BSEP kommen. Diese Autoantikörper-induzierte BSEP-Defizienz (AIBD) kann den Phänotyp der Grunderkrankung aufweisen ¹⁵¹. Die klinische Präsentation entspricht der der Grunderkrankung mit wiederauftretendem Pruritus und Ikterus. Laborchemisch finden sich ein Anstieg der Cholestaseparameter mit konjugierter Hyperbilirubinämie sowie Erhöhung der Serum-Gallensäuren. Unbehandelt kann diese Autoantikörpererkrankung zum Transplantatversagen führen. Der Risikofaktor für die klinische Rekurrenz der Grunderkrankung ist die Art der Varianten im *ABCB11*-Gen (trunkierende Varianten, BSEP3). Aufgrund der Seltenheit dieser Konstellation sind Angaben zur Prävalenz nicht möglich. Zur Diagnostik wird die Leberbiopsie (Immunhistochemie) zum Nachweis anti-BSEP-Antikörpern eingesetzt. Die therapeutischen Strategien umfassen die Intensivierung der Immunsuppression, Plasmapherese / Immunsorption, Rituximab (B-Zell-Depletion), Bortezomib (Proteasom-Inhibition) und Immunglobuline; in extremen Fällen werden Stammzelltransplantation und CAR-T-Zelltherapie erwogen.

4.3 Klinisches Bild

In welchem Lebensalter manifestieren sich die einzelnen PFIC-Typen bzw. BRIC und welche klinischen Symptome sind typisch für die jeweiligen PFIC-Typen?

4.3.1 PFIC

Die GGT-negativen PFIC-Formen (v.a. PFIC-Typen 1, 2, 4, 5 und 10) können sich bereits im Säuglingsalter als neonatale Cholestase mit konjugierter Hyperbilirubinämie, Vitamin K-Mangelblutung sowie Dystrophie des Kindes manifestieren. Im Verlauf des ersten Lebensjahres kommt Juckreiz dazu und es entwickelt sich eine biliäre Leberzirrhose mit persistierender Gedeihstörung. Patienten mit *FIC1* und *MYO5B*-Defizienz (PFIC Typ 10) können schwere lebensqualitätseinschränkende Diarrhoen mit Entgleisung des Wasser- und Elektrolythaushaltes entwickeln. Krankheitsursächliche Varianten im *MYO5B*-Gen sind auch bei der Mikrovillösen Einschluss-Krankheit (engl. Microvillus Inclusion Disease, MVID) beschrieben.

Die *ABCB4*-Defizienz (PFIC Typ 3) manifestiert sich ab dem Kleinkindalter, Erstdiagnosen sind aber auch bei asymptomatischen Erwachsenen möglich. Das klinische Spektrum umfasst den Zufallsbefund erhöhter Transaminasen, Hepatosplenomegalie, Gallensteine, Juckreiz, ICP-Episoden und Zeichen der portalen Hypertension mit gastrointestinaler Blutung und Aszites ¹⁵². Extrahepatische Symptome wie Kleinwuchs und mentale Retardierung sind möglich.

Das LPAC-Syndrom kann klinisch diagnostiziert werden. Zwei Drittel der Patienten sind Frauen. Charakteristischerweise sind drei klinische Kriterien erfüllt (mindestens zwei sind für die Diagnose erforderlich): (1) biliäre Symptome vor dem 40. Lebensjahr, (2) sonographischer Nachweis einer intrahepatischen Mikrolithiasis / Sludge (hyperechogene Foci) oder Hepatolithiasis, und / oder (3) rekurrende Symptome nach Cholezystektomie ¹⁴⁹.

Wenn intrahepatische Gallengangdilatationen vorliegen, sind diese meist leicht bis moderat und können nur ein oder zwei Lebersegmente betreffen oder diffus sein. In solchen Fällen und im Gegensatz zu

den Fehlbildungen der Duktalplatten (Caroli-Syndrom bei polyzystischen Erkrankungen), stehen die Anomalien im Zusammenhang mit der chronischen Veränderung der Gallenzusammensetzung und zeigen sich meist als unifokale oder multifokale, aber nicht zystische, große, spindelförmige Gallengangerweiterungen. Duktalplatten-Malformationen, insbesondere die Caroli-Krankheit, müssen jedoch durch das Fehlen spezifischer Merkmale ausgeschlossen werden, wie z. B. das für das Caroli-Syndrom typische „Central dot sign“, starke lokale Kontrastmittelanreicherungen in zystisch erweiterten intrahepatischen Gallengängen, die fibrovaskulären Gefäßbündeln entsprechen, oder die Tatsache, dass beim LPAC-Syndrom ohne zugrunde liegende Gallensteine keine Gallengangdilataionen beobachtet werden¹⁵³. Es wurden bei Patienten mit ABCB4-Defizienz auch andere seltene Erscheinungsformen beschrieben wie sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC), biliäre Zirrhose und intrahepatisches CCA.

4.3.2 BRIC

Eine BRIC manifestiert sich häufig bei jüngeren Patienten zwischen der Pubertät und dem 50. Lebensjahr. Charakteristisch sind rezidivierende Episoden mit ausgeprägtem Ikterus und Pruritus über mehrere Monate ohne Zeichen der chronischen Lebererkrankung im beschwerdefreien Intervall. Trigger können Infektionen, Fieber, Kontrazeptiva oder Schwangerschaft sein¹⁵⁴. Selen- oder Zinkmangel begünstigt die Schübe. Histologisch zeigt sich im akuten Schub eine intrahepatische Cholestase mit Gallethromben, in Remission eine normale Leberhistologie. In der Regel kommt es nicht zu einer Progression zur Leberzirrhose¹⁵⁵.

4.4 Diagnostik und Monitoring

Zum diagnostischen Vorgehen bei V.a. PFIC, BRIC oder LPAC verweisen wir auf das übergeordnete **Kapitel 6**.

Welche PFIC-Typen sind mit einem erhöhten Risiko für die Ausbildung eines hepatobiliären Malignoms assoziiert?

Empfehlung 4.2

neu 2025

Patienten mit PFIC haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) oder Cholangiokarzinoms (CCA). Diesen Patienten **sollte** nach Diagnosestellung eine regelmäßige, leitliniengerechte Früherkennung (s. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome) angeboten werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]

Hintergrund

Bei fast allen PFIC-Typen gibt es Einzelfallberichte oder kleine Kohortenstudien mit Patienten, die ein Lebermalignom entwickeln. Diese treten als hepatozelluläres Karzinom (HCC) oder Cholangiokarzinom

(CCA) auf. Experimentelle Studien zum *NR1H4*-Gen haben gezeigt, dass hohe Gallensäurenkonzentrationen zu einer übermäßigen Produktion von inflammatorischen Zytokinen, einer Resistenz gegen Apoptose und einer verstärkten Zellregeneration führen, die Risikobedingungen für die Entwicklung von HCC bzw. CCA darstellen¹⁵⁶. Entsprechend der Häufigkeit der PFIC-Typen gibt es die meisten Erfahrungen bei Patienten mit FIC1, BSEP-Defizienz bzw. MDR3-Defekt. Bei Patienten mit BSEP-Defizienz korrelieren putative Null- bzw. proteintrunkierende Varianten Varianten des *ABCB11*-Gens mit dem Risiko des Auftretens eines HCC. Bei Trägern dieser Risiko-Varianten (BSEP3) kann ein HCC bereits im Vorschulalter auftreten¹⁰⁹. Bei *TJP2*-Varianten wurden HCC-Fälle bereits in den ersten zwei Lebensjahren beschrieben^{157, 158}.

Ab welchem Lebensalter und in welchen Zeitabständen sollte ein Screening auf hepatobiliäre Malignome bei Patienten mit PFIC erfolgen?

Zum Screening auf HCC oder CCA bei PFIC im Kindes- und Jugendalter liegen keine publizierten Daten vor. Daher sind weitere Register- und Kohortenstudien zur Verbesserung der Datenlage sinnvoll, wie sie beispielsweise im Translationalen Netzwerk zu hereditären intrahepatischen Cholestasen (HiChol) durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert werden. Die betreuenden Kinder- und Jugendärzte sollen das Malignomrisiko kennen und vigilant klinischen, laborchemischen oder sonographischen Veränderungen nachgehen. Grundsätzlich sind Früherkennungsuntersuchungen spätestens ab dem Alter des jeweils jüngsten publizierten Falls einer Tumorerkrankung bei den einzelnen PFIC-Typen zu erwägen.

Nach Diagnosestellung bei Indexpatienten ist ein Familienscreening sinnvoll; nach Detektion krankheitsursächlicher genetischer Varianten wird in der genetischen Beratung das hereditäre Risiko der Verwandten erläutert, an die sich ggf. weitere genetische Untersuchungen bei den Angehörigen anschließen (siehe [Kapitel 6 Leitlinie – Diagnostik \(Genetik, Serumanalytik, Gallensäuren, Radiologie\)](#)).

Empfehlung 4.3

neu 2025

Die Screening-Intervalle für ein HCC **sollten** in Abhängigkeit vom *ABCB11*-Genotyp festgelegt werden: Für Patienten mit krankheitsursächlichen Missense-Varianten wird ein HCC-Screening-Intervall zwischen 3 und 6 Monaten und für Patienten mit biallelischen putativen Null- bzw. proteintrunkierenden Varianten (PPTM) ein HCC-Screening-Intervall von 3 Monaten empfohlen (EASL adaptiert).

[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]

Hintergrund

Es ist bekannt, dass eine BSEP-Defizienz mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines HCC im frühen Lebensalter einhergeht, auch wenn keine Lebererkrankung im Endstadium vorliegt. Je nach Genotyp variiert die Inzidenz des HCC zwischen 4 % und 34 % bis zum 15. Lebensjahr¹⁵⁹. Es gibt keine prospektiven Studien zu den Auswirkungen des Screenings von Patienten mit BSEP-Mangel und deren Prognose und Langzeitüberleben. Patienten mit schwerem BSEP-Mangel (BSEP3) durch biallelische putative Null- bzw. proteintrunkierende Varianten (*predicted protein truncating mutations*, PPTM)

haben das höchste Risiko für ein HCC mit einer Inzidenz von etwa 15 % vor dem 5. Lebensjahr^{109, 160, 159}. Patienten mit BSEP3-Genotyp und schwerer BSEP-Defizienz benötigen einen anderen Behandlungsansatz (siehe auch **Abschnitt 7.3.2.2**) als Patienten mit weniger pathogenen (meist Missense) Varianten (BSEP1/2). Sie profitieren nicht von einer chirurgischen Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs (EHK), benötigen eine engere HCC-Überwachung und die kritische Erwägung einer Lebertransplantation im frühen Lebensalter^{109, 159}. Mehrere retrospektive Studien weisen darauf hin, dass diesen Patienten ein Screening angeboten werden sollte^{160, 109, 159}. Davit-Spraul et al. (2009)¹²⁹ schlugen vor, das HCC-Monitoring ab dem ersten Lebensjahr anzubieten, was durch die Fallserie von Knisely et al. (2006)¹⁰⁹ unterstützt wird, in der 7 von 10 HCC-Patienten zum Zeitpunkt der HCC-Diagnose jünger als 2 Jahre waren.

Kürzlich wurde in einer Studie von Felzen et al. (2022)¹⁶¹ gezeigt, dass Patienten mit gemischter Heterozygotie für die p.E297G- oder die p.D482G-Variante zusammen mit einer PPTM ein schlechteres Ansprechen auf die chirurgische Unterbrechung des EHK und eine kürzere Überlebenszeit mit der eigenen Leber aufwiesen. Patienten mit speziell diesen Genotypen benötigen möglicherweise dieselbe Behandlung wie Patienten mit biallelischen PPTM.

Als Screening-Modalitäten werden Ultraschall und die Bestimmung des Serum-Alpha 1-Fetoprotein empfohlen¹⁰⁹. Auch bei gutem Ansprechen auf eine chirurgische Unterbrechung des EHK sollte ein Screening durchgeführt werden, da diese nicht sicher vor einer HCC-Entwicklung schützen kann^{109, 159}. Ein Screening-Intervall von 3 bis 6 Monaten wird empfohlen, jedoch fehlen prospektive Studien, die dieses Zeitintervall stützen^{129, 162}. Das Screening-Intervall kann möglicherweise mit Hilfe der Genotypen stratifiziert werden: Insbesondere bei Patienten mit biallelischen PPTM, bei Patienten mit Homozygotie für die Varianten p.D487G oder p.E297G oder bei gemischter Heterozygotie für eine dieser beiden Varianten mit einer PPTM könnten vierteljährliche Kontrollen sinnvoll sein.

Auch Patienten mit bekannten krankheitsursächlichen *ABCB4*-Varianten sollte ein Screening auf leberbedingte Komplikationen einschließlich Malignomen angeboten werden. Es gibt keine prospektive Kohorten- oder Registerstudie, die sich mit der Frage des Screenings auf Komplikationen bei PFIC Typ 3 beschäftigt hat. In einer Bevölkerungsanalyse in Island hatten Träger einer seltenen Missense-Variante (p.(G622E)) ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Fibrose oder Zirrhose, während Träger einer anderen seltenen Missense-Variante (p.(N510S)) oder der seltenen Frameshift-Variante p.(L445GfsX22) ein dreifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lebermalignoms hatten¹⁶³. Trotz fehlender Leberfibrose wurde ein erhöhtes Risiko für hepatobiliäre Malignome auch bei heterozygoten Trägern krankheitsursächlicher *ABCB4*-Genvarianten beschrieben^{164, 149}. Eine Studie analysierte eine Kohorte von 308 Patienten mit LPAC-Syndrom, von denen 122 Träger einer potenziell krankheitsursächlichen *ABCB4*-Variante waren. Hepatobiliäre Malignome waren bei den *ABCB4*-Trägern signifikant häufiger als bei den Nicht-*ABCB4*-LPAC-Patienten (10% versus 2%, 95% Konfidenzintervall der Odds Ratio 1,2 - 25,5, $p = 0,026$)¹⁶⁵. Die Analyse von 67 erwachsenen Trägern von heterozygoten krankheitsursächlichen *ABCB4*-Varianten zeigte ebenfalls ein erhöhtes Malignomrisiko¹⁴⁹. Auch über eine CCA-Entwicklung bei Trägern von krankheitsursächlichen *ABCB4*-Varianten wurde sporadisch berichtet¹⁶⁵.

Basierend auf diesen Studien sollte Patienten mit krankheitsursächlichen *ABCB4*-Varianten eine Nachsorge angeboten werden. Da bisher keine Daten zu Intervall und Art des Screenings vorliegen, können eine erste Nachuntersuchung nach 6 Monaten und weitere Nachuntersuchungen in jährlichen Abständen erfolgen. Im Rahmen dieser Kontrollen werden Anamnese, Laborwerte, ein nicht-invasiver Test zum Screening auf höhergradige Fibrose (z.B. transiente Elastographie, FIB-4) und ein Leberultraschall empfohlen. Bei primär intrahepatischen Veränderungen werden ab dem 18. Lebensjahr - analog zur PSC-Surveillance in den USA^{166, 167} und den europäischen Empfehlungen für Patienten mit Caroli-Syndrom (Drenth 2022)¹⁶⁸ - jährlich MRT / MRCP eingesetzt, ohne dass die Effektivität bei PFIC belegt ist^{169, 170, 171}.

Auch Patienten mit anderen, seltenen PFIC-Typen sollte ein regelmäßiges Screening auf Malignome angeboten werden. Die Überwachung des Fortschreitens der Lebererkrankung basiert auf der Bewertung der klinischen Zeichen und Symptome, des Grads der biliären Beteiligung und der parenchymatösen Fibrose / Zirrhose. Mehrere Studien belegen, dass das Risiko für die Entwicklung von Malignomen bei Patienten mit Caroli-Syndrom etwa 7% beträgt^{172, 173}. Bei Patienten mit PFIC Typ 5 durch krankheitsursächliche *NR1H4* (*FXR*)-Varianten wurden Fröhntumoren in den ersten Lebensjahren beobachtet. Aufgrund der Seltenheit krankheitsursächlicher *NR1H4* Varianten können keine definierten Zeitpunkte oder Alters-Cut-offs für die Surveillance festgelegt werden, sodass die individuelle Vigilanz von besonderer Bedeutung ist.

5 Leitlinie – Intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP)

5.1 Klinisches Bild

Die intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP) kann eine Manifestation einer familiären intrahepatischen Cholestase sein oder sich auch unabhängig von dieser entwickeln. Sie ist definiert als transiente Störung der Gallesekretion in der Schwangerschaft ohne anderweitige Ursache und manifestiert sich primär durch Pruritus, in 10% der Fälle auch durch Ikterus und Vitamin K-Mangel.

5.2 Ätiologie und Pathogenese

Als erste genetische Prädisposition wurden heterozygote *ABCB4*-Varianten identifiziert, aber auch Patientinnen mit Varianten in den PFIC Typ 1- oder oder Typ 2-assoziierten Genen können als einzige Manifestation eine ICP entwickeln oder diese entsteht auf dem Boden weiterer hepatobiliärer Phänotypen.

Welche PFIC-Varianten sind mit dem Auftreten einer ICP assoziiert?

Bestimmte heterozygote Varianten der PFIC-Gene *ABCB4*, *ABCB11* und *ATP8B1* prädisponieren zur Schwangerschaftscholestase ¹⁷⁴. Die Heterozygotie für bestimmte *ABCB11*-Varianten (z.B. p.(V444A)p.(E297G), p.(N591S)) macht 1% der europäischen ICP-Fälle aus ¹⁷⁵. Varianten des *ABCB4*-Gens (z.B. c.711A>T, p.(G622E), p.(N510S)) erhöhen das ICP-Risiko signifikant ^{176, 163}. Interessanterweise ist auch die klassische *SERPINA1*-Variante (p.E342K), die dem Alpha 1-Antitrypsin Mangel zugrunde liegt und mit einer Leberbeteiligung bei Mukoviszidose assoziiert ist, mit der ICP assoziiert ¹⁷⁷.

5.3 Diagnostik

Empfehlung 5.1

neu 2025

Zur Diagnose einer intrahepatischen Schwangerschaftscholestase (ICP) **sollten** die folgenden Laborparameter bestimmt werden: Transaminasen, GGT, Gesamtbilirubin, GS und Prothrombinzeit. Differenzialdiagnostisch sollten laborchemisch insbesondere eine Virushepatitis und sonographisch eine obstruktive Cholestase ausgeschlossen werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Dazu sind die Anamnese, die klinische Untersuchung sowie die klinisch-chemische und gegebenenfalls die sonographische Beurteilung erforderlich. Die Intervalle für Laborkontrollen (Transaminasen, GGT, Gesamtbilirubin, GS und Prothrombinzeit) orientieren sich an der Symptomatik der Patientin. Je ausgeprägter die Cholestase der Mutter, desto engmaschiger sollten auch fettlösliche Vitamine und wegen der Gefahr von Blutungskomplikationen die Prothrombinzeit der Mutter kontrolliert werden. In der klinischen Routine haben sich 1-2 wöchentliche Intervalle bewährt. Es wird auch auf die AWMF Leitlinie Diagnostik und Therapie von Gallensteinen (Register 021-008) verwiesen.

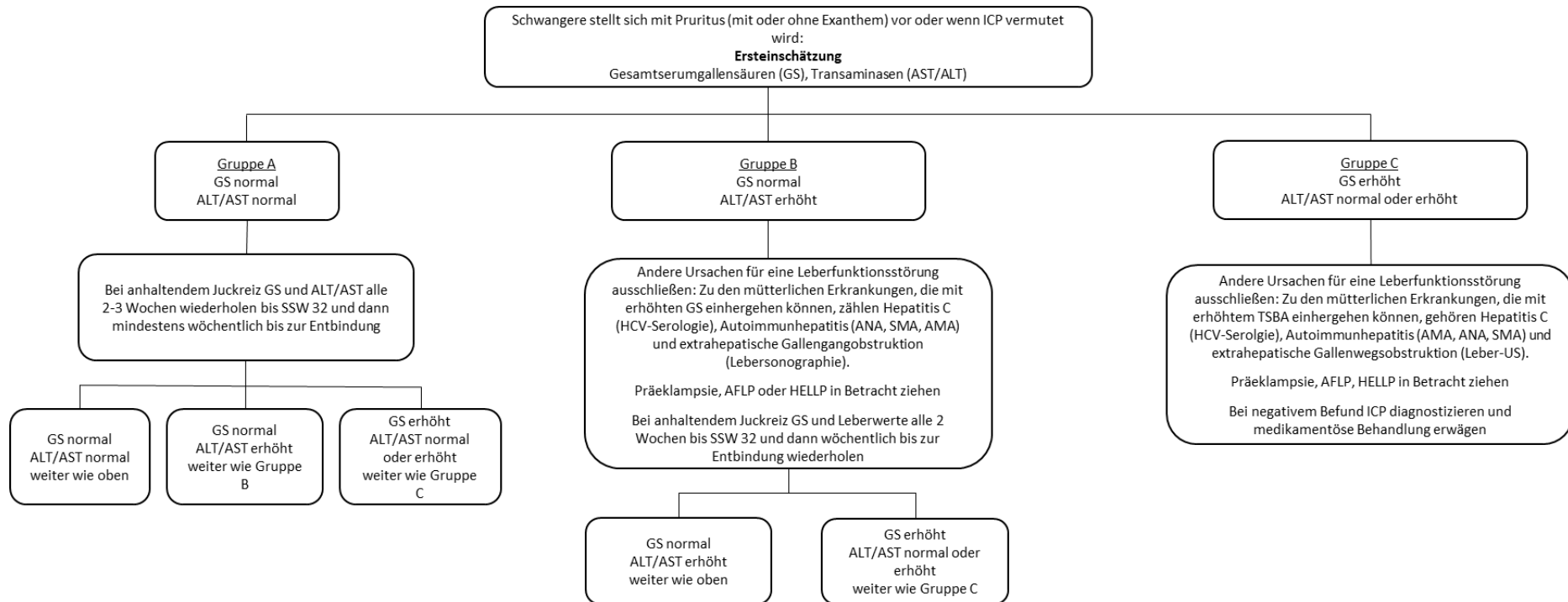


Abbildung 3: Abstimmung Risikostratifizierung bei Schwangeren mit Verdacht auf ICP [starker Konsens]

ALT: Alanin-Aminotransferase. AMA: Antimitochondriale Antikörper. ANA: Antinukleäre Antikörper. AST: Aspartat-Aminotransferase. GS: Gesamtserumgallensäuren. AFLP: Schwangerschaftsfettleber, engl. Acute fatty liver of pregnancy. HELLP: Hämolyse, erhöhte Leberenzyme, erniedrigte Thrombozyten, engl.: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets. ICP: intrahepatische Schwangerschaftscholestase, engl.: intrahepatic cholestasis of pregnancy. SSW: Schwangerschaftswoche.

5.4 Therapie

Was sollte bei der Supplementierung fettlöslicher Vitamine beachtet werden?

Bei Frauen mit ICP besteht ein erhöhtes Risiko einer Malabsorption der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K, die möglicherweise vor der Schwangerschaft noch nicht vorhanden war und zu Komplikationen wie einer Koagulopathie führen können^{129, 178}. Bei der Behandlung sollte die Malabsorption der enteralen Supplementierung berücksichtigt werden. Es sei allerdings angemerkt, dass eine übermäßige Zufuhr von Vitamin A (≥ 10.000 IE/Tag) bei schwangeren Frauen während der Organogenese des Fötus teratogen ist und mit Fehlbildungen des Schädels, des Herzens und des zentralen Nervensystems in Verbindung gebracht wird¹⁷⁹.

Empfehlung 5.2

neu 2025

Bei klinischem Verdacht auf ICP **sollte** unabhängig von den Serumgallensäuren-Konzentrationen eine Behandlung mit UDCA eingeleitet werden, um die mütterlichen Symptome zu lindern.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Pruritus: MODERATE ⊕⊕⊕⊖ Walker et al. 2020¹⁸⁰

PICO-Frage: Vergleich des Pruritus mit UDCA versus Placebo.

Empfehlung 5.3

neu 2025

Frauen mit ICP **sollten** mit UDCA behandelt werden, um möglicherweise das Risiko einer spontanen Frühgeburt und das einer Totgeburt zu verringern.

[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Perinatales Ergebnis:

Stillbirth: VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ Walker et al. 2020¹⁸⁰

Fetal Distress: VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ Walker et al. 2020¹⁸⁰

Caesarean section: VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ Walker et al. 2020¹⁸⁰

Adverse effects of medication: VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ Walker et al. 2020¹⁸⁰

Meconium-stained liquor: LOW ⊕⊕⊖⊖ Walker et al. 2020¹⁸⁰

Total preterm birth at less than 37 weeks: LOW ⊕⊕⊖⊖ Walker et al. 2020¹⁸⁰

PICO-Frage: Vergleich des perinatalen Outcome bei Patientinnen mit UDCA-Therapie versus Placebo.

Statement 5.4

neu 2025

UDCA kann während der Schwangerschaft und Stillzeit sicher eingesetzt werden.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Hintergrund

In der 2019 veröffentlichten randomisierten kontrollierten PITCHES-Studie wurden 605 schwangere Frauen mit ICP prospektiv doppelblind mit UDCA (initial 2× 500mg täglich) oder Placebo behandelt ¹⁸¹. Die UDCA-Gruppe zeigte eine Verbesserung von Juckreiz und ALT-Werten. Im Vergleich zu Placebo verbesserte die UDCA-Behandlung nicht das kombinierte perinatale Ergebnis (neonatale Sterblichkeit, Frühgeburtlichkeit, Aufnahme in die neonatologische Intensivstation): 23 vs. 27% (Risk Ratio [RR] 0,85; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,62-1,15). Allerdings war die Gesamtzahl der Totgeburten (n=3) in der Studie gering. Die strenge Einleitungspolitik der in England und Wales durchgeführten Studie ab SSW 37+0 könnte dazu beigetragen haben. Ein 2020 veröffentlichter Cochrane-Review über den Einsatz von UDCA bei ICP unterstreicht den Nutzen bei der Verringerung von Juckreiz, aber nicht bei der Verhinderung von Totgeburten oder spontanen Frühgeburten ¹⁸⁰. Es gibt jedoch die folgenden Tendenzen bei den perinatalen Ergebnissen mit UDCA im Vergleich zu Placebo:

- Intrauteriner Fruchttod / Stillgeburten: RR 0,33 (95% KI 0,08 - 1,37, 6 Studien, n=955)
- Verlegung auf die Neugeborenen-Intensivstation: RR 0,77 (95% KI 0,55 - 1,08, 2 Studien, n=764)
- Spontane Frühgeburt: RR 0,78 (95% KI 0,49 - 1,23, 3 Studien, n=749)
- Spontane und iatrogene Frühgeburten: RR 0,60 (95% KI 0,37 - 0,97, 3 Studien, n=819).

Die UDCA-Behandlung ist sicher und hat nur wenige Nebenwirkungen, die sich im Wesentlichen auf gastrointestinale Symptome von breiigem Stuhlgang bis hin zu Durchfall beschränken. Die Anfangsdosis beträgt in der Regel 3× 250 mg oder 2× 500 mg per os. Die Dosierung kann in Abhängigkeit von den mütterlichen Symptomen angepasst werden. Die in Studien häufig verabreichte Höchstdosis von UDCA beträgt 2000 mg. In diesem Zusammenhang wird es Off-label eingesetzt. Die Dosierungsempfehlungen variieren und liegen bei 10-15 mg/kg Körpergewicht.

Die GS sollten vor Beginn der Behandlung bestimmt werden, um die Diagnose zu erhärten und das fetale Risiko besser beurteilen zu können. Je nach Labortestverfahren ist zu beachten, dass die Gabe von UDCA zu falsch hohen Messwerten der GS führen kann.

Empfehlung 5.5

neu 2025

Patientinnen mit ICP **sollten** zur Linderung des Pruritus topische Anwendungen als Teil der Basisbehandlung angeboten werden, und es kann zusätzlich die systemische Anwendung von nicht sedierenden Antihistaminika erwogen werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Es werden verschiedene Cremes und Salben verwendet, die den Juckreiz lindern sollen (z.B. 2%ige Menthol-Creme auf Wasserbasis oder Dimetindenmaleat-Gel). Der Einsatz von Antihistaminika bei ICP wurde in klinischen Studien nicht geprüft, scheint aber eine symptomatische Linderung des Juckreizes zu bewirken; inwieweit eine sedierende Nebenwirkung in dieser Hinsicht eine Wirkung hat, ist nicht bekannt. Zittern und Durchfall wurden bei Neugeborenen bei langfristiger Verabreichung einiger H1-Antagonisten der ersten Generation (Chlorpheniramin, Diphenhydramin, Hydroxyzin) beobachtet. Bei

den in Deutschland häufiger verabreichten Wirkstoffen Clemastin (1. Generation) und Cetirizin (2. Generation) wurden diese Nebenwirkungen bisher nicht berichtet.

Empfehlung 5.6

neu 2025

Wenn der Pruritus während der Therapie mit UDCA anhält, **kann** in individuellen Fällen die zusätzliche Gabe von Rifampicin erwogen werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens]

Hintergrund

Rifampicin ist ein Breitspektrum-Antibiotikum, das in der Schwangerschaft zur Behandlung von Tuberkulose verabreicht wird. Das Medikament senkt die GS bei Cholestase außerhalb der Schwangerschaft¹⁸². Die Erfahrungen mit der ICP-Behandlung beschränken sich auf wenige Berichte über schwangere Frauen in Kombination mit UDCA nach erfolgloser Monotherapie¹⁸³. Die Gesamttagesdosis von Rifampicin lag zwischen 300 und 1200 mg. Bei 11 von 16 Patienten (69%) besserte sich der Juckreiz, und bei 14 von 27 (54%) sanken die GS. Alle Patientinnen wurden zwischen der 31+6 und 37+4 SSW entbunden und hatten ein unauffälliges Ergebnis. Bei der Verwendung von Rifampicin ist auf die Regeln des Antibiotic Stewardship zum sinnvollen Einsatz von Antibiotika und zur Vermeidung von Resistenzen zu achten.

Empfehlung 5.7

neu 2025

Die ICP **sollte nicht** mit Colestyramin behandelt werden. Eine systemische Therapie mit Dexamethason zur Behandlung der ICP **sollte nicht** erfolgen.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Aktuell kann auch S-Adenosylmethionin für die Behandlung der ICP nicht empfohlen werden. In seltenen schweren Einzelfällen mit ausgeprägten mütterlichen Symptomen können invasive Verfahren sinnvoll sein, um die Schwangerschaft zu verlängern, wenn die Standardtherapie zur Symptomlinderung ausgeschöpft ist.

5.5 Geburtseinleitung

Empfehlung 5.8

neu 2025

Bei Patientinnen mit ICP **soll** bezüglich des Entbindungszeitpunkts und der pränatalen Überwachung entsprechend der Leitlinie 015/088 S2k-Leitlinie Geburtseinleitung vorgegangen werden.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Der Entbindungszeitpunkt wird individuell in einem gemeinsamen Entscheidungsprozess mit der werdenden Mutter festgelegt. Die Konzentration der GS im mütterlichen Blut sollte bei der Entscheidung über den besten Entbindungszeitpunkt einbezogen werden. Frauen mit isolierter ICP und einer Einlingsschwangerschaft sollten darauf hingewiesen werden, dass das Risiko einer Totgeburt erst dann über die Populationsrate ansteigt, wenn die Konzentration der GS ≥ 100 mmol/L beträgt ¹⁸⁴.

Während der Geburt sollte eine kontinuierliche fetale Überwachung durchgeführt werden.

5.6 Weitere Empfehlungen

Empfehlung 5.9 neu 2025

Frauen mit ICP **sollten** über das erhöhte Risiko der Entwicklung von Folgeerkrankungen (z.B. Gallensteine) informiert werden. Pathologische Laborwerte **sollten** spätestens 6 Wochen postpartal und bis zur Normalisierung kontrolliert werden, um die Entwicklung einer chronischen Leber- oder Gallenwegserkrankung abzuklären.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Bei anhaltend erhöhten Transaminasenaktivitäten sollte die Patientin von einem Gastroenterologen untersucht werden. Engmaschigere regelmäßige Kontrollintervalle sollten auf individueller Basis festgelegt werden.

Empfehlung 5.10 neu 2025

Eine genetische Beratung **kann** in bestimmten Fällen (z.B. schwere Cholestase, komplizierte Verläufe, Rekurrenz, familiäre Häufung, Cholestase außerhalb von Schwangerschaft) zur Abschätzung des Risikos für assoziierte Folgeerkrankungen und des familiären Risikos erwogen werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Hintergrund

Frauen mit ICP haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die spätere Entwicklung metabolischer oder hepatobiliärer Erkrankungen (Anstieg um 1% pro Jahr). Bei Frauen mit ICP wurden häufiger eine chronische Hepatitis (Hazard Ratio [HR] 6,0, 95% KI 3,4-10,3), Fibrose/Zirrhose (HR 5,1, 95% KI 3,3-8,0) oder Cholelithiasis / Cholangitis (HR 2,7, 95% KI 2,6-2,9 bzw. HR 4,2, 95% KI 3,1-5,7) im Vergleich zu Frauen ohne ICP beobachtet ¹⁸⁵. ICP ist auch mit späteren immunmedierten Krankheiten (HR 1,3, 95% KI 1,2-1,4), insbesondere mit Diabetes mellitus (HR 1,5, 95% KI 1,3-1,7), sowie einem geringfügig erhöhten Risiko für spätere Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HR 1,12, 95% KI 1,06-1,19) assoziiert ($P \leq 0,001$ für alle HR) ¹⁸⁶. Entsprechend sollten bei Frauen mit ICP in der Vorgeschichte sorgfältig auf die Entwicklung von hepatobiliären Erkrankungen und eines Diabetes mellitus geachtet werden.

6 Leitlinie – Diagnostik (Genetik, Serumanalytik, Gallensäuren, Radiologie)

Dieses Kapitel erörtert die Evidenz zum diagnostischen Vorgehen bei Kindern und Erwachsenen mit Verdacht auf eine cholestatische Erkrankung.

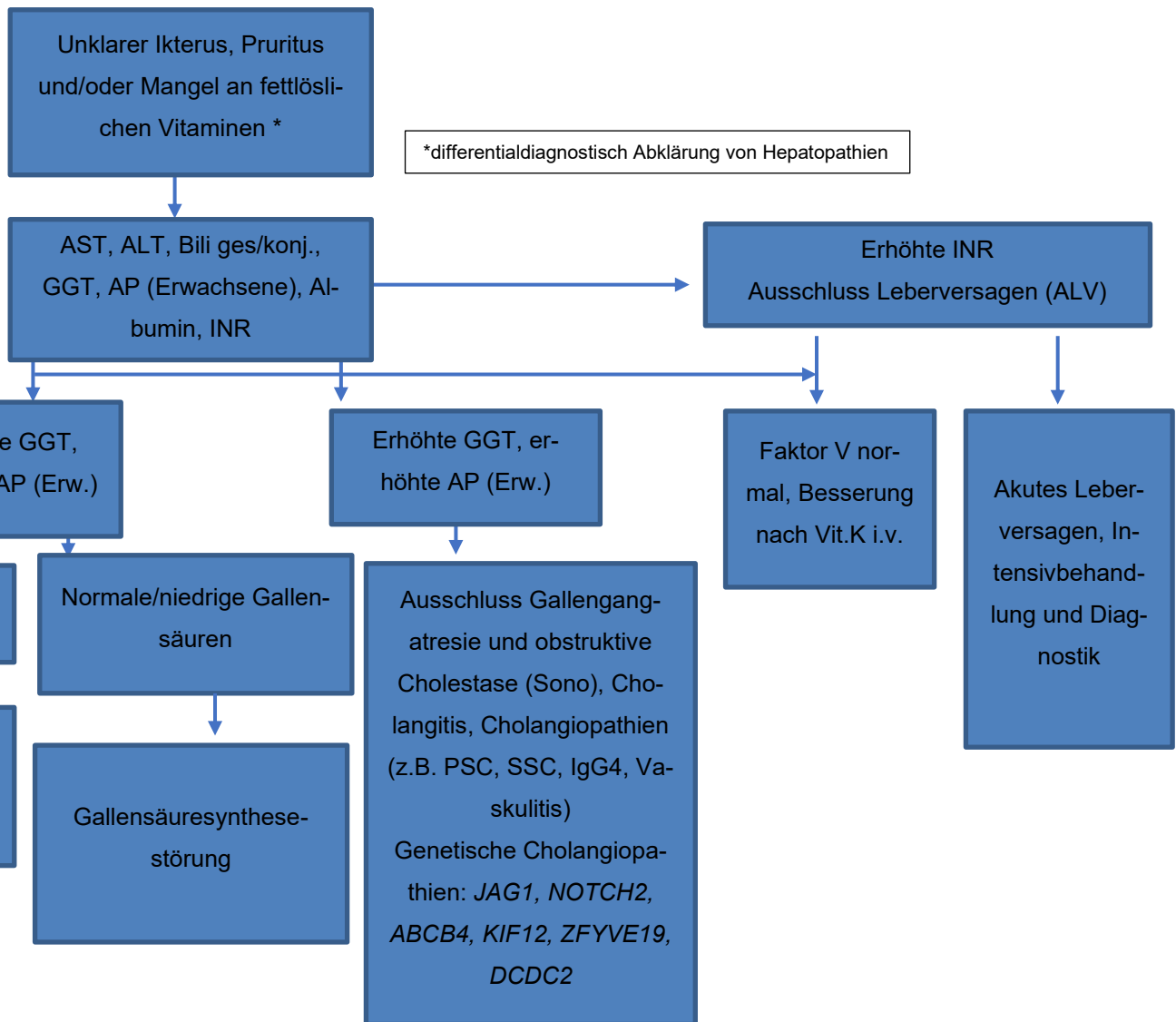
Vor weiterführender Diagnostik sollte immer eine fundierte Anamnese erhoben werden. Es sollten Informationen zur Schwangerschaft, Geburt und eine detaillierte Familienanamnese erfragt werden. Folgende Angaben zur Familienanamnese sind wichtig: Konsanguinität, Auftreten von Lebererkrankungen in der Familie, Aborte oder frühzeitige Todesfälle.

Zu den Informationen über die Perinatalperiode gehören: Ergebnisse pränataler Diagnostik, Geburtsgewicht und -länge, Ergebnisse des Neugeborenencreenings, maternale Infektionen und weitere Komplikationen in der Schwangerschaft, wie Ikterus und Pruritus, sowie während der Geburt.

Spezifische Informationen zu einer möglichen Lebererkrankung sind Ikterus, Stuhlfarbe, Xanthome, Blutungsneigung, vorgewölbter Bauch (Hepatosplenomegalie), Komorbiditäten wie Herzfehler, Veränderung der Knochen- oder Gelenkstrukturen sowie Nierenfunktionsstörungen.

Generell sollte bei jeder unklaren Situation mit Ikterus, Pruritus, Mangel an fettlöslichen Vitaminen und Leberversagen an eine cholestatische Lebererkrankung gedacht werden. Dringlich zu behandelnde Erkrankungen sollten rasch ausgeschlossen werden.

Cholestase beschreibt einen Gallenstau, der durch eine gestörte Gallebildung, eine gestörte Ausscheidung von gallepflichtigen Substanzen über die kanalikuläre Hepatozytenmembran bzw. durch einen gestörten Gallefluss entlang der intra- und extrahepatischen Gallenwege bis in den Dünndarm, hervorgerufen wird. In Abhängigkeit des primären Ortes der Schädigung auf Ebene der Hepatozyten bzw. der Gallenwege fällt eine Cholestase laborchemisch durch erhöhte Transaminasen (ALT, AST), erhöhte Werte des konjugierten und Gesamtbilirubins, mit entweder normwertiger bzw. niedrigen Werten für GGT und AP bzw. durch erhöhte Werte für GGT und AP auf (*Abbildung 4*). Ein cholangiozytäres Schädigungsmuster (GGT und AP-Erhöhung) findet sich bei allen obstruktiven Cholestaseformen sowie bei Cholangiopathien. Im Neugeborenen- und Kleinkindesalter ist die AP kein relevanter laborchemischer Parameter, da hier häufig auch die Knochen-AP oder andere Isoenzyme erhöht gemessen werden können. Entsprechend können Cholestasen aufgrund der Höhe der GGT in Gruppen mit niedriger und mit erhöhter GGT unterteilt werden (siehe auch *Abbildung 2*). Ergänzend kann durch die quantitative Messung der Gallensäuren im Serum eine intrahepatische oder obstruktive Cholestase bestimmt werden. Bei Verdacht einer cholestatischen Lebererkrankung und normalen/niedrigen GS kann durch die qualitative Messung der Gallensäuren z.B. im Urin eine primäre Gallensäuresynthesestörung bestätigt werden.



CAVE: In der Regel spricht eine normale niedrige GGT gegen eine obstruktive Cholestase; in sehr seltenen Fällen kann der Wert bei einer Gallengangatresie erniedrigt sein und somit muss diese im Neugeborenen und Säuglingsalter explizit ausgeschlossen werden

Abbildung 4: Flowchart Differentialdiagnostisches Vorgehen bei Cholestase [Konsens].

ALT: Alanin-Aminotransferase. AP: alkalische Phosphatase. ALV: akutes Leberversagen. AST: Aspartat-Aminotransferase. F.V.: Faktor V. GGT: Gammaglutamyltransferase. Vit. K: Vitamin K. PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase. PSC: Primär sklerosierende Cholangitis. SSC: sekundär sklerosierende Cholangitis.

Empfehlung 6.1**neu 2025**

Bei Kindern mit Ikterus, Pruritus oder Mangel an fettlöslichen Vitaminen **sollten** AST, ALT, GGT, Bilirubin konjugiert und unkonjugiert, GS, Albumin, INR und ein Blutbild bestimmt werden.

Bei Erwachsenen **sollte** zusätzlich die AP bestimmt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 6.2**neu 2025**

Bei Kindern und Erwachsenen mit Verdacht auf eine cholestatische Erkrankung und niedriger GGT **sollte** an eine PFIC und / oder eine Gallensäuresynthesestörung gedacht werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Intrahepatische Cholestase

Lebererkrankungen mit intrahepatischer Cholestase sind durch eine Erhöhung der Transaminasen, der GS und ggf. eine Hyperbilirubinämie gekennzeichnet. Man unterscheidet angeborene Cholestasesyndrome mit eingeschränkter hepatobiliärer Gallensäuresekretion und solche mit erhaltener hepatobiliärer Gallensäuresekretion. Bei eingeschränkter Gallensäuresekretion kommt es durch Akkumulation der Gallensäuren zur Schädigung der Hepatozyten mit Erhöhung von ALT und AST bei normaler GGT. Varianten in folgenden Genen bewirken typischerweise eine Störung der Gallensäuresekretion: *ABCB11*, *ATP8B1*, *NR1H4*, *TJP2*, *MYO5B*, *USP53*, *SEMA7A* ^{187, 188, 189, 190, 191, 150, 192, 193, 194, 195, 196, 148}. Im Gegensatz dazu findet sich bei erhaltener Gallensäuresekretion und reduzierter Phospholipidsekretion bzw. fehlenden Schutzmechanismen im Bereich der Cholangiozyten eine Schädigung der Gallenwege, welche zusätzlich zur Transaminasen- und GS-Erhöhung durch erhöhte GGT gekennzeichnet ist. Genvarianten, die zu einer intrahepatischen Cholestase mit GGT-Erhöhung führen können betreffen folgende Gene *ABCB4*, *KIF12*, *ZFYVE19*, *DCDC2* ^{197, 198, 199, 196, 145, 132, 200, 131}. Die Anzahl der mit beiden Typen assoziierten Gene wird in den nächsten Jahren wahrscheinlich weiter steigen.

Empfehlung 6.3**neu 2025**

Bei Kindern und Erwachsenen mit Verdacht auf eine cholestatische Erkrankung **sollten** die Gallensäuren im Serum quantitativ und bei normalen Werten zum Ausschluss einer primären Gallensäuresynthesestörung im Urin qualitativ bestimmt werden

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Primäre Gallensäuren werden in der Leber aus Cholesterin synthetisiert, über die Galle in den Darm abgegeben und dort zu sekundären Gallensäuren synthetisiert.

Die Höhe der GS wurde als Surrogatmarker für Juckreiz bei Kindern mit PFIC und ALGS insbesondere in Therapiestudien mit IBAT-Inhibitoren verwendet ^{201, 202, 203, 204} und ein dauerhaft erhöhter Wert >100 umol/l mit schlechterem Verlauf der Erkrankungen assoziiert ¹⁵⁹.

Zur Beurteilung einer cholestatischen Lebererkrankung ist die Bestimmung der GS somit zur Diagnostik und als Verlaufsparemeter hilfreich ^{159, 205, 201}.

Die qualitative Bestimmung der Gallensäuren, das heißt die Analyse der primären und sekundären Gallensäuren im Urin ist bei V. a. eine Gallensäuresynthesestörung relevant. Der Gesamtgallensäurespiegel im Serum ist bei diesen Erkrankungen normal oder erniedrigt und die jeweilige fehlende Gallensäure im Urin definiert die entsprechende Synthesestörung (siehe auch **Kapitel 1** dieser Leitlinie „Gallensäuresynthesestörungen“).

Empfehlung 6.4

neu 2025

Bei Kindern **soil** und bei Erwachsenen **kann** bei Verdacht auf das Vorliegen einer angeborenen cholestatischen Erkrankung eine molekulargenetische Abklärung erfolgen.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung/Empfehlung offen, Konsens]

Hintergrund

Bei Cholestase soll bei Neugeborenen und Säuglingen, mit Ausschluss einer Gallengangatresie, sowie Kindern frühzeitig genetische Diagnostik angestrebt werden. Diese dient neben der ausführlichen klinischen Untersuchung und Phänotypisierung einerseits der Bestätigung der Diagnose und andererseits dem Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen. In Abhängigkeit der Patientenpopulation können bei 34 - 61 % der Kinder mit dem klinischen Bild einer PFIC potenziell ursächliche genetische Varianten identifiziert werden ^{206, 207, 208, 209, 210, 211}.

Bei Erwachsenen kann eine Gendiagnostik nach Ausschluss altersentsprechender häufiger Ursachen für eine Leberwerterhöhung, Lebererkrankung bzw. intrahepatische Cholestase in Erwägung gezogen werden. Auch bei Nichtansprechen auf eine Therapie bzw. bei atypischen Verläufen der vermuteten Lebererkrankung kann eine genetische Diagnostik in Erwägung gezogen werden. Bei klinischer Präsentation als LPAC bzw. als schwere bzw. vor dem dritten Trimenon auftretende ICP kann direkt eine genetische Analyse in Erwägung gezogen werden.

Die genetische Diagnostik sollte nach entsprechender Aufklärung und unter Beachtung des Gendiagnostikgesetzes als “Whole Exome Sequencing” (WES) bzw. “Whole Genome Sequencing” (WGS) erfolgen (siehe auch S1 -Leitlinie Molekulargenetische Diagnostik mit Hochdurchsatz-Verfahren der Keimbahn, beispielsweise mit Next-Generation Sequencing, AWMF-Nr. [078-016](#)). Bei unklaren Fällen kann eine Trio-Sequenzierung, d. h. die Sequenzierung beider Eltern und des Patienten hilfreich sein, um seltene, unbekannte Varianten auszuschließen oder neu entstandene (*de novo*) Varianten zu identifizieren. Sogenannte „Cholestase-Paneluntersuchungen“ können bei der Auswertung der genetischen Befunde hilfreich sein. In den nächsten Jahren wird wahrscheinlich flächendeckend WGS verfügbar sein. Da den hereditären cholestatischen Lebererkrankung genetische Varianten in einer Vielzahl verschiedener Gene zugrunde liegen, wird von der Sequenzierung einzelner Gene abgeraten bzw. wird dies nur bei spezifischen Fragestellungen empfohlen ⁹⁹. Sowohl WES als auch WGS ermöglichen eine erneute Analyse der Daten, sobald neue Cholestase-assoziierte Gene identifiziert werden. Eine Reanalyse kann in regelmäßigen Abständen erfolgen, sollte die initiale Auswertung keine Varianten ergeben haben, die den Phänotyp ausreichend erklären.

Die diagnostische genetische Untersuchung bei V. a. eine genetisch bedingte Cholestase kann nach Aufklärung und schriftlich dokumentierter Einwilligung gemäß Gendiagnostikgesetz (*GenDG*, §9) durch jeden Arzt veranlasst werden. Nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses ist eine humangenetische Beratung für die Patienten anzubieten (§10 Abs. 1, *GenDG*). Bei Nachweis einer krankheitsursächlichen Variante kann zudem Verwandten eine prädiktive genetische Untersuchung auf Anlageträgerschaft angeboten werden. Eine solche prädiktive Untersuchung darf nur durch eine dafür qualifizierte ärztliche Person eingeleitet werden (Fachärzte für Humangenetik oder andere Ärzte, die sich beim Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebietes qualifiziert haben (§7 *GenDG*)) und es muss vor und nach der Untersuchung eine humangenetische Beratung angeboten werden (§10 Abs. 2, *GenDG*). Für weiterführende Informationen siehe S2k-Leitlinie „Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung“ (AWMF-Nr. [078-015](#))

Empfehlung 6.5**neu 2025**

Im Rahmen der diagnostischen Abklärung einer cholestatischen Lebererkrankung **soll** eine Abdomensonographie durchgeführt werden.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, Konsens]

Hintergrund

Evidenz zur Sensitivität und Spezifität einer Abdomensonographie zur Diagnose einer cholestatischen Lebererkrankung gibt es nicht. Dennoch bietet die Sonographie klare Vorteile bei der Diagnose und insbesondere zur Abklärung von möglichen Organbegleiterkrankungen und Ausmaß einer Leberschädigung bei cholestatischen Lebererkrankungen, so dass sie integraler Bestandteil des Diagnose Algorithmus sein sollte. Im Rahmen der Sonographie kann zuverlässig eine obstruktive Cholestase mit z.B. prominenten und dilatierten Gallenwegen und z.B. durch Nachweis einer Choledocholithiasis, Striktur oder eines Tumors beurteilt werden. Das Leberparenchym kann beurteilt und ggf. eine Fibrose bis hin zur Zirrhose eingeschätzt werden. Fokale Läsionen können dargestellt werden. Die Perfusion der Portalvene, Leberarterie und Lebervene kann mittels Doppler Sonographie beurteilt werden und Rückschlüsse auf eine mögliche Thrombose, ggf. eine bereits relevante portale Hypertension oder Abflussstörung ermöglichen. Lymphknoten können Hinweise für ein zunehmend entzündliches Geschehen sein. Der Nachweis von Aszites, einer Splenomegalie oder Umgehungskreisläufen als Ausdruck einer portalen Hypertension als Folge einer zunehmenden Leberparenchymschädigung ist möglich. Insbesondere bei z.B. PFIC Typ 3 können ggf. verdickte Darmwände und flüssigkeitsgefüllte Darmschlingen vorliegen.

Empfehlung 6.6**neu 2025**

Eine Lebersteifigkeitsmessung **kann** bei Diagnose und im Verlauf bei cholestatischen Lebererkrankungen zur Abschätzung des Leberschadens durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Diagnostic accuracy in the detection of fibrosis or cirrhosis: VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ de Vries E, et al. 2020¹⁶⁴, Shiao H, et al. 2020²¹², Shneider BL, et al. 2020²¹³, Smyk W, et al. 2020²¹⁴

PICO-Frage: Vergleich der diagnostischen Genauigkeit der Lebersteifigkeitsmessung mittels Elastographie versus der laborchemischen Bestimmung von Transaminasen oder anderen Nicht-invasiven Modalitäten zur Detektion von Leberfibrose.

Hintergrund

Parenchymveränderungen können bildmorphologisch mittels Ultraschall und Lebersteifigkeitsmessungen, CT oder MRT dargestellt und eingestuft werden ²¹⁵. Im klinischen Alltag haben sich hierfür insbesondere auf Ultraschall basierte Lebersteifigkeitsmessungen etabliert. Im Rahmen einer regulären Ultraschalluntersuchung kann gezielt an einer Stelle mittels sogenannter Scherwellen- oder 2D Scherwellenmessung (ARFI) die Lebersteifigkeit beurteilt werden. Eine andere Möglichkeit bietet die VCTE (Vibrations-kontrollierte transiente Elastographie, Fibroscan®) Messung, bei der über einen extrakorporal applizierten Impuls die Ausbreitungsgeschwindigkeit in der Leber mittels einer spezifischen Sonde gemessen wird. Für beide Methoden gibt es Referenzwerte für Kinder und Erwachsene, um den Grad der Parenchymveränderung zu bestimmen.

Bei cholestatischen Lebererkrankungen kann die jeweilige Methode bei Diagnose und im Verlauf genutzt werden, um das Ausmaß bzw. Fortschreiten der Leberfibrose abzuschätzen. Der Vorteil ist dabei, dass der jeweilige Fibrosegrad nicht mittels Biopsie, sondern nicht invasiv gemessen wird. Liu et al. haben in einer Kohorte von 156 Neugeborenen den optimalen Cut off Wert für die Scherwellenelastographie und Diagnose einer Gallengangatresie von 7.1 kPa mit einer AUC von 0.82 (95% KI, 0,76 – 0,89; p<0,0001) ermittelt. ²¹⁶ Ähnliche Ergebnisse haben Wu und Kollegen für die VCTE bei 48 Neugeborenen mit Cholestase ermittelt. Der Cut-off in dieser Kohorte lag bei 7.7 kPa mit einer AUC von 0.85. Bei 36 der Kinder wurden die VCTE Werte mit dem histologischen METAVIR Fibrose Score korreliert und ein mittlerer VCTE Wert von 10.5 kPa (IQR 9.9-17 kPa; n=11) mit METAVIR F3/4 sowie 4.9 kPa (IQR 4.0 – 6.4 kPa; n=25) mit einem METAVIR F0 – F2 Score korreliert. Im Weiteren waren VCTE Werte (26 kPa; IQR 19.5 – 29) eine Woche nach Kasai Operation mit dem Nachweis von Ösophagusvarizen 6 Monate nach Kasai-Operation assoziiert.²¹⁷ Gunda et al. haben eine systemische Literatur Recherche durchgeführt um den diagnostischen Wert einer Elastographie bei der Diagnose einer Gallengangatresie zu ermitteln. Dabei wurden 15 Studien ermittelt mit einer relativ hohen heterogenen Studienlage von I²=96% und gesammelten Sensitivität und Spezifität von 83% und 77%.²¹⁸

Bei Erwachsenen mit PBC und PSC gibt es bislang nur wenig Evidenz, die eine Korrelation von Lebersteifigkeitsmessung mit histologischen Fibrosegraden belegen. In einer Metaanalyse wurde von Marcos und Kollegen 13 geeignete Studien identifiziert bei denen eine Sensitivität und Spezifität für die Methoden der Lebersteifigkeitsmessung bei Patienten mit PSC oder PBC zwischen 71 – 95% und 0.82 – 0.91% lagen. ²¹⁹ In einer weiteren Metaanalyse von Goertz und Kollegen wurde 3 Studien für den Fibrosegrad 4 und 4 Studien für den Fibrosegrad 3 bei Patienten mit PBC identifiziert, die jeweils eine Sensitivität und Spezifität von 90 – 94% und 68 – 92% ergaben, aber bei Fibrosegrad 3 signifikant heterogene Ergebnisse (I²=65%) zeigten. ²²⁰ In einer weiteren Studie wurde der Fibrosegrad mittels VCTE, mit MRT-Elastographie und Leberbiopsie verglichen. Bei Fibrosegrad 2 und 3 wurde eine gute

Übereinstimmung der jeweiligen Untersuchungsergebnisse mit jeweiliger Sensitivität und Spezifität von 90.9 und 89.3% für F2 und 92.3 – 92.1% ermittelt. ²²¹

7 Leitlinie - Therapiekonzepte der genetisch-cholestatischen Lebererkrankungen

Dieser Teil der Leitlinie fokussiert auf ausgewählte Aspekte der Versorgung und Therapie seltener genetisch-cholestatischer Lebererkrankungen. Diskutiert werden insbesondere Therapiekonzepte für verschiedene Subtypen der PFIC und des ALGS. Zu den spezifischen Therapieempfehlungen der Gallensäuresynthesestörungen siehe [Abschnitt 1.4](#). Für die spezifischen Empfehlungen zur ICP siehe [Abschnitt 5.4](#). Die Empfehlungen in diesem Abschnitt sollen die Evidenz neuer Behandlungskonzepte integrieren, aber auch kontrastierend die Wertigkeit bereits länger durchgeführter Behandlungskonzepte, des Monitorings mit bekannten Parametern und diagnostischer Techniken kommentieren. Nicht alle der hier im Kontext der einzelnen Erkrankungen diskutierten Präparate haben eine Zulassung für die jeweilige Indikation (entsprechend einem "off-label use"). Alle genetischen Cholestasesyndrome sind selten oder ultraselten. Daher soll der einführende Abschnitt auf die Verantwortlichkeiten in der Therapiekoordination bei diesen seltenen Lebererkrankungen eingehen.

7.1 Herausforderungen in der Versorgung von Patienten mit genetisch-cholestatischen Lebererkrankungen

Die geringe Zahl an Patienten, die Diversität der Erkrankungen, die unterschiedlichen Krankheitsursachen sowie die komplexen und immer wieder sehr individuellen Krankheitsverläufe führen zu einer Reihe übergreifender struktureller Herausforderungen in Diagnostik und Versorgung von Patienten mit seltenen cholestatischen Lebererkrankungen. Neben einigen gut erforschten und therapierbaren Erkrankungen bestehen bei einer Vielzahl der Erkrankungen noch erhebliche Defizite in der Forschung, der Diagnostik und der Therapie. Dies betrifft insbesondere die Organisation der Versorgungsstrukturen in der Kooperation zwischen unterschiedlichen Berufsgruppen, spezialisierten Versorgungszentren und flächendeckenden Angeboten und der Abstimmung zwischen versorgenden Institutionen. Die Forschungsaktivitäten und das verfügbare Wissen bezüglich seltener Erkrankungen sind vielfach gering und wenig verbreitet. Bis zur Diagnosestellung vergehen daher auf Grund fehlender gesicherter Diagnoseverfahren oder mangelnder Kenntnisse über die Erkrankungen oft viele Jahre ²²². Ist eine Diagnose gestellt, fehlen häufig kausale Therapieansätze. Auch erfordert die symptomorientierte Behandlung vielfach einen interdisziplinären Ansatz der Betreuung und Pflege, um die Lebensqualität in körperlicher und psychosozialer Hinsicht zu verbessern. Die Umsetzung der Therapie und damit die Verbesserung der Lebenserwartung kann in vielen Fällen nur in spezialisierten Zentren geleistet werden ²²³.

Es besteht ein ungedeckter Bedarf im Bereich der seltenen Lebererkrankungen. Die Expertise in Diagnostik und Therapie ist auf wenige Zentren konzentriert und benötigt viele Jahre, um einen hohen Standard zu erreichen. Patienten mit seltenen Krankheiten leben nicht unbedingt in der Nähe eines Expertenzentrums, sind aber auf eine Therapiesteuerung durch diese Zentren ²²⁴ angewiesen.

Genetisch-cholestatische Lebererkrankungen sind seltene Erkrankungen mit einer Inzidenz von etwa 1:18.000 ^{104, 135}. Dies erschwert die systematische Erhebung klinischer Daten und das Aufstellen von Handlungsempfehlungen. Multizentrische Registerstudien wie die GALA-Studie für das ALGS und das

NAPPED Konsortium für PFIC leisten aktuell wichtige Datenerhebungen^{105, 225}. Handlungsempfehlungen für die Therapiesteuerung dieser Erkrankungen existieren bisher kaum und sind meist expertenbasiert²²⁶. Obwohl neuartige Methoden der Diagnostik wie das Next-Generation Sequencing (NGS) die Diagnosestellung und damit den frühen Einsatz neuartiger Therapiemethoden vereinfacht haben, ist die Planung einer individualisierten Therapie komplex und erfordert ein hohes Maß an Expertise beim Behandlungsteam. Die Zentralisierung komplexer chirurgischer Eingriffe bei Lebererkrankungen im Kindesalter wird zunehmend anerkannt als Mittel, um die Ressourcennutzung zu optimieren sowie die Versorgungsqualität und den Behandlungserfolg für Patienten zu verbessern²²⁷⁻²³⁰.

Gerade bei seltenen Erkrankungen ist die Bildung spezialisierter Kompetenzzentren eine zentrale Anforderung. Dies gewährleistet, eine größere Zahl an Patienten zu behandeln und ausreichend Erfahrung zu sammeln, um eine erforderliche interdisziplinäre und Berufsgruppen übergreifende Zusammenarbeit zu ermöglichen. Ferner sind gut definierte Patientenkohorten die Basis für internationale Studien und Register sowie translationale Forschungsprojekte²²³.

7.2 Übergeordnete Therapiekonzepte

7.2.1 Ernährung

Um den Ernährungsstatus adäquat beurteilen zu können, bedarf es einer ausführlichen Anamnese sowie Kenntnis der Komorbiditäten²³¹. Es sollten übergeordnete Symptome wie allgemeine Leistungsfähigkeit, Müdigkeit, Gedeihen, Appetit bzw. Inappetenz, Übelkeit und Erbrechen, wiederholte Infektionen, Stuhlkonsistenz und -frequenz, Zugang zu Nahrungsmitteln und Supplementen, Adhärenz der Medikamenteneinnahme und der Vitamin-Supplementation erfragt werden. Gegebenenfalls kann ein differenziertes Ernährungsprotokoll erhoben und beurteilt werden²³¹.

Die klinischen Daten inklusive Anthropometrie, Bodymass Index (BMI), Analyse der Gedeihparameter in Wachstumskurven sind essenzielle Basisparameter in der Beurteilung. Allerdings kann die Interpretation der Parameter durch verschiedene Faktoren erschwert sein: die Gewichtsentwicklung kann durch Hepatosplenomegalie, Ödeme oder Aszites beeinflusst werden. Zuverlässigere Parameter bieten neben der Körperlänge²³² auch der mittlere Oberarmumfang sowie die Tricephautfalten-Dicke²³³. Es wird empfohlen, die Anthropometrie zu wiederholen, um den Einfluss von Ernährungsinterventionen zu erfassen²³⁴.

Empfehlung 7.1

neu 2025

Unabhängig vom Alter **sollte** die Effektivität von Ernährungsinterventionen bei Patienten mit GCS durch wiederholte Messung anthropometrischer oder bildgebender Parameter bestimmt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Das Zeitintervall der Wiederholungsmessungen richtet sich nach dem Ausmaß der Mangelernährung und reicht von 2 Wochen bis zu 3-6 Monate²³⁵. Funktionelle Beurteilungen des Ernährungsstatus liefern

wichtige zusätzliche Informationen. Die Messung der Handgriffstärke ermöglicht eine Analyse in pädiatrischen und erwachsenen Patienten^{236, 237}. Eine zunehmende Einschränkung der körperlichen Leistungs- und Widerstandsfähigkeit im Sinne einer allgemeinen Gebrechlichkeit (engl. Frailty) ist ein weiteres funktionelles Maß für einen reduzierten Ernährungsstatus vor allem bei adulten, aber auch pädiatrischen Lebererkrankungen. Die Gebrechlichkeit korreliert mit Morbidität, Länge von Krankenhausaufenthalten und Wartelistenmortalität²³⁸⁻²⁴². Bildgebende Verfahren eignen sich ebenfalls dazu, den Ernährungsstatus zu beurteilen. Dazu gehört vor allem die Beurteilung der Sarkopenie bei Erwachsenen und zunehmend auch bei Kindern²⁴³⁻²⁴⁵.

Patienten mit chronischer cholestatischer Lebererkrankung weisen zudem oft einen Mangel an Proteinen, essenziellen Fettsäuren und fettlöslichen Vitaminen auf²³¹. Für ein angemessenes Gedeihen benötigen Kinder mit cholestatischen Lebererkrankungen bis zu 80 % mehr Kalorien als gesunde Kinder²⁴⁶. Eine konsequente Ernährungstherapie und regelrechtes Gedeihen vor einer Lebertransplantation verbessern das Überleben des Patienten und des Transplantats und reduzieren infektiologische sowie chirurgische Komplikationen^{247, 248}.

7.2.2 Substitution fettlöslicher Vitamine

Die Cholestase führt zu einem gestörten enterohepatischen Kreislauf mit einer gestörten Sekretion von Gallensäuren und Phospholipiden in die Gallenflüssigkeit, wodurch die Resorption von Lipiden und fettlöslichen Vitaminen (A, D, E und K) im Darm reduziert ist. Um diese Mikronährstoffe zu resorbieren, müssen Mizellen gebildet werden, die die fettlöslichen Bestandteile im Darm solubilisieren und ihre passive Diffusion durch den Enterozyten erleichtern. Liegt der Gallensäurespiegel im Darmlumen unter einer kritischen Mizellenkonzentration, ist die Absorption fettlöslicher Vitamine beeinträchtigt. Dies führt zu schwerwiegenden Komplikationen wie Rachitis, Xerophthalmie und Blutungen²⁴⁹. Cholestatische Lebererkrankungen bedürfen daher sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter einer angemessenen, oralen Vitaminzufuhr. Die Dosierung sollte an den spezifischen Bedarf des Patienten angepasst werden, auch um das Auftreten von Nebenwirkungen zu vermeiden²⁵⁰. Die Anwendung von spezifischen Absorptionstechnologien der Vitaminpräparate kann zu einer besseren Verfügbarkeit führen^{250, 251}.

Empfehlung 7.2

neu 2025

Bei Diagnose eines Cholestasesyndroms **soll** im Verlauf auf die ausreichende Versorgung mit fettlöslichen Vitaminen, die Knochenmineralisation sowie insbesondere bei Kindern und Jugendlichen auf ein regelrechtes Gedeihen geachtet werden.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Die Prävalenz eines Mangels an fettlöslichen Vitaminen wird bei Kindern mit Cholestase bei 20–30% gesehen²⁵². Insofern sollten Patienten mit Cholestase regelmäßig auf eine altersentsprechende körperliche Entwicklung und eine adäquate Versorgung mit fettlöslichen Vitaminen untersucht werden. Die jeweiligen Serumspiegel sollten alle 3 – 6 Monate kontrolliert werden. Die Nahrung sollte bei Bedarf mit

MCT Öl und Protein angereichert und die Vitamine A, E, D, und K regelmässig in entsprechender Dosierung substituiert werden. ²³¹ Im Rahmen eines chronischen Calcium- und Vitamin D- Mangels und resultierend sekundärem Hypoparathyreoidismus, ggf. eingeschränkter körperlicher Bewegung und systemischer Entzündungsreaktion steigt das Risiko einer verminderten Knochenmineralisation mit erhöhtem Frakturrisiko. ²⁵³

Wann ist eine Osteodensitometrie indiziert?

Bei Kindern mit einer genetisch bedingten cholestatischen Erkrankung kann eine Osteodensitometrie mit DEXA (Dual-energy x-ray absorptiometry) zur Messung der Knochendichte zum Zeitpunkt der Erst-diagnose und abhängig von diesem Ausgangswert im Rahmen der Verlaufskontrollen erfolgen ²⁵⁴. Ossäre Komplikationen sind bei pädiatrischen chronischen Lebererkrankungen häufig, weshalb ein Screening empfohlen wird ^{255, 256}.

Empfehlung 7.3

neu 2025

Bei Kindern mit einem GCS **kann** zur Bestimmung der Knochendichte ab einem Alter von 5 Jahren eine DEXA-Messung durchgeführt werden, da ab diesem Alter Normwerte für Kinder existieren.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens]

Empfehlung 7.4

neu 2025

Bei Kindern und Jugendlichen, die an genetisch bedingten cholestatischen Erkrankungen leiden, **sollte** unter der Substitution von Ergocalciferol (D2) oder Cholecalciferol (D3) ein 25-Hydroxy-Cholecalciferol Spiegel >20 ng/mL (50 nmol/L) und ein Parathormon Spiegel <55 pg/mL (5,8 pmol/L) angestrebt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Die empfohlene orale Dosis der Vitamin D-Substitution beträgt das 3- bis 10-fache der üblichen Empfehlungen. Eine monatliche intramuskuläre Verabreichung von 60.000 bis 150.000 U kann erforderlich sein, um den 25OHD-Spiegel zu normalisieren, wenn hohe orale Dosen unwirksam sind, insbesondere bei cholestatischer Erkrankung. Wie bei allen invasiven Eingriffen bei dieser Patientengruppe besteht ein geringes Risiko, Hämatome zu verursachen. Die biologisch aktive Form von Vitamin D – Calcitriol oder dessen Vorstufe Alphacalcidol tragen nicht zur Auffüllung der körpereigenen Vitamin-D-Speicher bei. Ihr Einsatz bei Lebererkrankungen ist auf die Erhöhung der Kalziumabsorption im Darm zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus und der Hypokalzämie oder des damit verbundenen Nierenversagens beschränkt. Das altersgemäße Kalzium/Kreatinin-Verhältnis sollte anhand des morgendlichen Nüchtern-Urins kontrolliert werden, um eine Überbehandlung zu vermeiden. Die Mobilität sollte gefördert werden ²⁵⁵.

Bei Erwachsenen gibt es umfangreichere Erfahrungen in der spezifischen osteologischen Therapie bei der Primär biliären Cholangitis (PBC) ²⁵⁴. Bei Osteoporose wurden Alendronat und Ibandronat angewandt und steigerten effektiv die Knochenmasse bei Patienten mit PBC ²⁵⁷. Orale Bisphosphonate können eine schwere Gastritis oder Ösophagitis auslösen und sollten daher bei Patienten mit Varizen nicht oral, sondern als intravenöse Applikation angewendet werden ²⁵⁸. Für weiterreichende Informationen wird auf die Leitlinie Osteoporose verwiesen ²⁵⁹.

7.2.3 Therapie des cholestatischen Pruritus

Zur Therapie des cholestatischen Pruritus stehen topisch- und systemisch-wirksame Pharmazeutika sowie chirurgische Therapieoptionen zur Verfügung ¹⁰⁰. Bei jedem Patienten mit genetisch-cholestatischer Lebererkrankung ist die routinemäßige Frage zur Kontrolle des Juckreizes wichtig, da Juckreiz zu einer massiven Beeinträchtigung der Lebensqualität sowohl der Patienten als auch der pflegenden Angehörigen führt ¹⁰⁵. Weiterhin sind eine körperliche Untersuchung der Haut auf Kratzspuren und Wunden sowie die genaue Befunddokumentation erforderlich. Skalierte Bewertungssysteme können dabei unterstützen, das Ausmaß der Beschwerden und den Erfolg von Therapieinterventionen zu objektivieren. Der ItchRo Score wurde bei Patienten mit ALGS und PFIC validiert, bewertet den Pruritus auf einer Skala von 0 bis 4 und kann sowohl von Patienten bzw. Patienteneltern und -betreuern sowie medizinischem Personal erhoben werden ²⁶⁰.

Tabelle 12: ItchRo Skala

Score	Klinische Kratzskala	ItchRo (observer)
0	Kein Juckreiz	Kein Juckreiz
1	Reiben oder leichtes Kratzen, wenn nicht abgelenkt	Mild
2	Aktives Kratzen ohne Hautabschürfungen	Moderat
3	Hautabschürfungen	Schwer
4	Hautverstümmelung, Blutungen, Narbenbildung	Sehr schwer

Hintergrund

Pathophysiologische Grundlagen

Im pathophysiologischen Modell des cholestatischen Pruritus kommt potenziellen Pruritogenen eine zentrale Rolle zu. Dabei wird angenommen, dass Pruritogene systemisch zirkulieren und den enterohepatischen Kreislauf durchlaufen. Zu den Pruritogenen, die in der letzten Dekade im Fokus der pathophysiologischen Modelle standen, gehören Gallensäuren, endogene Opioiden, Histamin, Serotonin und Steroidmetabolite ²⁶¹. Endogene und exogene potentielle Pruritogene können über Rezeptoren an nicht myelinisierten Typ-C Nervenfasern der Haut binden und Pruritus auslösen. Bei der synaptischen Übertragung können Botenstoffe wie das natriuretische Polypeptid eine Rolle spielen ²⁶¹. Gallensäuren können als Pruritogene an zahlreiche Rezeptoren binden, darunter spielen die Rezeptoren TGR5, FXR und MRGPRX4 (Mas-related G protein-coupled receptor member X4 an sensorischen Neuronen) die größte Rolle ²⁶². Seit mehreren Dekaden wird die Rolle von Gallensäuren als Pruritogene diskutiert. Die Tatsa-

che, dass sich der cholestatische Pruritus bessert im Rahmen einer Behandlung mit Gallensäurebindern, Plasmapherese, den Inhibitoren für den apikalen natriumabhängigen Gallensäuretransporter (ASBT oder IBAT, siehe Abschnitte unten) oder durch Anlage einer nasobiliären Drainage, unterstreicht die postulierte Wirkung²⁶². Im Gegensatz dazu besteht keine gute Korrelation zwischen der zirkulierenden Konzentration der Gallensäuren oder der Konzentration von Gallensäuren in der Haut und Pruritusintensität^{263, 264}. Im Rahmen der genetisch determinierten Natrium-Taurocholat-kotransportierenden Polypeptid-Mangelerkrankung kommt es zu einer extrem erhöhten Konzentration von Gallensäuren im Serum, ohne dass sich cholestatischer Pruritus manifestiert²⁶⁵⁻²⁶⁸. Eine Rolle für Bilirubin wurde in der Entstehung des cholestatischen Pruritus diskutiert. Einige Erkrankungen, die mit deutlich erhöhten Bilirubinkonzentrationen im Serum einhergehen wie das RS- oder DJS, weisen jedoch keinen signifikanten Pruritus auf²⁶¹. Eine Signalgebung über Subtypen der Opioidrezeptoren oder Rezeptoren des serotonergischen Systems könnte bei der Pruritusentstehung eine Rolle spielen: Pruritusinduktion hängt zusammen mit einer Aktivierung des μ -Opioidrezeptors, während eine Aktivierung des κ -Opioidrezeptors den Pruritus abschwächt²⁶¹. Lysophosphatidsäure (LPA) ist ein potentielles Pruritogen in cholestatischen Lebererkrankungen²⁶³. Erhöhte LPA-Konzentrationen waren mit erhöhter Serumaktivität und Spiegeln von Autotaxin (ATX, einer zirkulierenden Lysophospholipase D) assoziiert. ATX ist verantwortlich für die Hydrolyse von LPA aus dem Vorläufermolekül Lysophosphatidylcholin (LPC). Die ATX-Aktivität im Serum korreliert mit Pruritusintensität²⁶³. Dennoch geht eine erhöhte ATX-Aktivität nicht immer mit Pruritus einher und konjugierte Gallensäuren können die ATX-Aktivität inhibieren und damit die Rolle von LPA bei der Entstehung des cholestatischen Pruritus in den Hintergrund drängen^{263, 269}. Lysophospholipide wie Lysophosphotidylcholin können zur Pruritusinduktion beitragen, aber die Rolle bei der Entstehung des cholestatischen Pruritus ist bisher nur unzureichend definiert²⁷⁰. Auch Steroide wurden als Pruritogene untersucht. Steroidmetabolite wie 5 β -pregnane-3 α ,20 α -diol-3-sulfat (PM3S) sind, wie bestimmte Gallensäuren, ebenfalls Liganden des TGR5 Rezeptors. Dennoch bleibt der Beitrag solcher Steroide in der Pathophysiologie des cholestatischen Pruritus bisher unklar. Das unzureichende Verständnis der Pathophysiologie des cholestatischen Pruritus limitiert die Entwicklung effektiver kausaler Therapien. Die initiale Behandlung sollte, sofern erkennbar, die zugrundeliegende Ursache therapieren, so z.B. die endoskopische Behandlung einer klinisch relevanten (dominanten) Strikturen der Gallenwege oder die Beendigung Cholestase-induzierender Medikamente. Evidenzbasierte Behandlungsempfehlungen für Pruritus bei Cholestase beruhen auf Kohortenstudien, randomisierten placebokontrollierten Studien und Meta-Analysen in Kohorten von meist begrenzter Größe bei Patienten mit cholestatischen Erkrankungen und begleitendem Pruritus²⁶¹.

7.2.4 Konservative Therapie des cholestatischen Pruritus

Die konservative Behandlung des cholestatischen Pruritus basiert auf einer Vielzahl von mechanistischen Ansätzen und wird nach topischer und systemischer Applikation unterschieden²⁷¹. Insgesamt ist die Wirksamkeit konventioneller medikamentöser Ansätze interindividuell hochvariabel. Diese Beobachtung ist anteilig durch die ausgeprägte ätiologische Heterogenität und die unterschiedliche pathogene Bedeutung der jeweiligen Genotypen (z. B. auf die jeweilige Restfunktion von Transporterproteinen) innerhalb der genetisch-cholestatischen Lebererkrankungen erklärt.

Daten für die Wirksamkeit der Therapie mit UDCA zur Behandlung des cholestatischen Pruritus liegen für die ICP (siehe **Abschnitt 5.4** und **Empfehlung 5.2**) und bei bestimmten Genotypen der MDR3-Defizienz (siehe **Abschnitt 7.3.2.3**) vor.

Kleine klinische Studien in den 90er Jahren etablierten das Antibiotikum Rifampicin²⁷² sowie den Opioidrezeptor-Antagonist Naltrexon²⁷³. Der vermutete Wirkmechanismus von Rifampicin besteht in der Aktivierung von Cytochrom P3A, das für die Hydroxylierung von Gallensäuren bedeutsam ist und eine Wiederaufnahme der Gallensäuren im Ileum vermindert. Das Anionenaustauscherharz Colestyramin bindet Gallensäuren im Dünndarm und kann durch die Sequestrierung und erhöhte Ausscheidung den Gallensäurepool reduzieren. Die Compliance ist jedoch insbesondere bei Kindern aufgrund von Menge, Textur und des Geschmacks der oralen Formulierung eingeschränkt. Von den genannten Therapeutika ist lediglich Colestyramin zur Behandlung des cholestatischen Pruritus zugelassen.

Eine neue Medikamentenklasse umfasst die selektiven Inhibitoren der ilealen Gallensäuretransporter (IBAT), welche die pharmazeutische Unterbrechung des EHK bewirken. Die IBAT-Inhibitoren Odevixibat und Maralixibat sind für die Behandlung des cholestatischen Pruritus bei Patienten mit ALGS und zur Behandlung von Patienten mit PFIC zugelassen. Die altersabhängige Zulassung ist gemäß Fachinformation zu beachten.

In der EASL-Clinical Practice Guideline werden UDCA, Rifampicin und IBAT-Inhibitoren als konventionelle Therapieoptionen des cholestatischen Pruritus im Kindes- und Jugendalter empfohlen, wobei Rifampicin als first-line Therapie benannt wird⁹⁹.

7.2.5 Chirurgische Therapie des cholestatischen Pruritus

Es werden drei chirurgische Prozeduren zur Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs („Gallediversion“) beschrieben, um den Gesamt-Gallensäurepool zu reduzieren: i) die partielle externe biliäre Drainage (PEBD), ii) die partielle interne biliäre Drainage (PIBD) und iii) der ileale Ausschluss (IE).

Bei der PEBD wird eine ausgeschaltete Jejunumschlinge an den Gallenblasenfundus anastomosiert und mit dem anderen Ende als Stoma zur Haut ausgeleitet²⁷⁴. Alternativ kann die Appendix unter Erhalt des Meso zur Ableitung eingesetzt werden²⁷⁵.

Bei der PIBD wird kein Hautstoma angelegt und mittels einer ausgeschalteten Jejunalschlinge eine interne Verbindung zwischen Gallenblase und Kolon angelegt im Sinne einer Cholezysto-Jejuno-Kolostomie. Bei diesem Verfahren wird der Gallensäurepool reduziert, indem die Galle unter Umgehung des Ileums in den Dickdarm umgeleitet und eine Reabsorption in den enterohepatischen Kreislauf zum großen Teil vermieden wird^{276, 277}. Eine Variante dieser PIBD ist die Cholezysto-Appendix-Kolostomie Umgehung. Hierbei wird die Appendix unter Erhalt des Mesenteriums abgesetzt und als Conduit an Gallenblase und Kolon anastomosiert²⁷⁸. Eine weitere Variante der PIBD ist die direkte Cholezysto-Kolostomie. In dieser selten beschriebenen Technik wird die linke Kolonflexur losgelöst und durchtrennt und das distale Ende mittels einer End-zu-Seit-Anastomose an die Gallenblase gehängt. Das Kolon ascendens wird dann 10 cm von der Gallenblasenanastomose entfernt wieder an das Kolon transversum anastomosiert, um so im Sinne einer Roux-en-Y-Rekonstruktion eine kurze Kolonableitung zu schaffen²⁷⁸.

Die IE beinhaltet ebenfalls kein externes Stoma und auch hier wird das terminale Ileum ausgeschlossen, um den enterohepatischen Kreislauf zu unterbrechen. Es werden die distalen 15% der Dünndarmlänge durch Blindverschluss ausgeschlossen und der zuführende Schenkel End-zu-Seit an das Kolon ascendens anastomosiert.²⁷⁷ Diese Technik ist vorteilhaft für cholezystektomierte Patienten.

Des Weiteren wurden in vereinzelt Fällen noch weitere Techniken beschrieben wie die "Button"-Cholezystostomie, bei der über einen offenen oder laparoskopischen Zugang eine Knopfgastrostomie-sonde (z. B. MIC-KEY® Button) durch eine Inzision im rechten oberen Quadranten in die Gallenblase eingeführt wird. So kann die Gallenblase intermittierend oder kontinuierlich drainiert werden^{279, 280}.

Empfehlung 7.5

neu 2025

Zur Vorhersage der Wirksamkeit einer chirurgisch angelegten externen oder internen biliären Diver-sion bzgl. Therapie des Pruritus **kann** probatorisch eine nasobiliäre Drainage erwogen werden.

[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Pruritus: VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ Liu T, et al 2020²⁸¹, Jannone G, et al. 2020²⁸²

Adverse: VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ Jannone G, et al. 2020²⁸²

PICO-Frage: Ist durch das Ansprechen des cholestatischen Pruritus auf eine nasobiliäre Drainage eine Vorhersage des Ansprechens auf eine chirurgische Unterbrechung des EHK möglich?

Hintergrund

Die Ergebnisse zweier Studien belegen trotz sehr geringer Fallzahlen, dass günstige Effekte einer nasobiliären Drainage auf den cholestatischen Pruritus hinweisend sein können auf ein Therapieansprechen durch die Anlage einer externen oder internen Galleableitung^{283, 284}. Aufgrund von Risiken wie einer Cholangitis, Post-ERCP-Pankreatitis, einer Dislokation einer nasobiliären Drainage oder technischer Herausforderungen bei der Anlage der Drainage bei Kindern ist eine Abwägung der Vor- und Nachteile dieses Eingriffs vor der Planung einer chirurgischen Ableitung sinnvoll²⁸².

Statement 7.6

neu 2025

Über die Wirksamkeit der externen vs. internen chirurgischen Unterbrechung des EHK in Bezug auf die Symptomkontrolle kann nach aktuellen Daten keine Aussage getroffen werden.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Hintergrund

Die Empfehlung erfolgt auf Grundlage einer niedrig- bis sehr niedriggradigen Evidenz. In keiner der Studien wurde eine Symptomkontrolle (z. B. Pruritus, Längenwachstum, Gewicht, Abgeschlagenheit) direkt zwischen PIBD und PEBD verglichen, weshalb diese Studien die klinische Fragestellung nicht beantworten können. Die untersuchten Kohorten wurden bezüglich der Baseline-Charakteristika nicht abgeglichen. Die unterschiedlichen Ansprechraten können somit durch Unterschiede in den analysierten Kohorten entstanden sein. Ebenso kann die Dauer der Nachbeobachtung das Outcome beeinflussen. Komplikationen treten bei PEBD häufiger auf als bei PIBD.^{285 278, 286-305}

7.2.6 Therapiemonitoring

Spezifische Parameter für die Verlaufsbeurteilung bei Patienten mit genetischen Cholestasesyndromen sind nicht validiert. In Analogie zu anderen cholestatischen Erkrankung bei Erwachsenen und Kindern können folgende Parameter und Methoden zur Beurteilung der Erkrankungsintensität und der Erkrankungsstadien angewandt werden³⁰⁶: Quantifizierung des Gesamtbilirubins, Albumins und der Gerinnungsfunktion sowie Ultraschall des Abdomens³⁰⁷ mit nichtinvasiver Beurteilung des Fibrosegrades der Leber mittels Elastografieverfahren wie der 2D-Scherwellenelastographie oder Vibration-Controlled Transienten Elastographie (VCTE, Fibroscan)³⁰⁸. Eine besondere Rolle kommt der Messung von Gallensäuren im Serum zu, da sie bei genetisch-cholestatischen Lebererkrankungen prädiktiv für das Ansprechen auf eine Therapie und das Transplantations-freie Überleben sind¹⁵⁹. Im klinischen Alltag sollte routinemäßig die Wirksamkeit der jeweiligen Juckreiztherapie erfragt werden.

7.3 Krankheitsspezifische Therapiekonzepte

7.3.1 Alagille Syndrom

Empfehlung 7.7

neu 2025

Bei Patienten mit Alagille-Syndrom und cholestatischem Pruritus, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit UDCA, Rifampicin* oder Colestyramin* ansprechen, **sollten** IBAT-Inhibitoren eingesetzt werden.

*Hierbei handelt es sich um einen Off-Label-Use

[Empfehlungsgrad B, Konsens, mit Enthaltungen aufgrund von COI]

Pruritus, Serumgallensäuren, Sicherheitsprofil: HIGH ⊕⊕⊕⊕ Muntaha HST, et al. 2022³⁰⁹

PICO-Frage: Vergleich von cholestatischem Pruritus, GS und unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit Therapie mit IBATi zusätzlich oder alternativ zur Standardtherapie (UDCA, Rifampicin und Colestyramin) versus einer Standardtherapie oder Placebo.

Hintergrund

IBAT-Inhibitoren (IBATi) bei ALGS verbessern signifikant häufiger als Placebo und/oder UDCA bzw. Rifampicin den cholestatischen Pruritus. Ferner senken IBATi die Serumspiegel der GS, verbessern dadurch möglicherweise das Outcome der Lebererkrankung und beeinflussen positiv die Lebensqualität der behandelten Kinder^{201,309-311}. Eine Placebo-kontrollierte, randomisierte Phase-2b-Studie mit offener Verlängerung bei Kindern (im Alter von 1-18 Jahren) mit ALGS wurde mit dem IBATi Maralixibat durchgeführt²⁰¹. Die in Frage kommenden Teilnehmer wiesen mehr als das Dreifache des normalen GS-Spiegels auf und hatten hartnäckigen Pruritus. Nach 18 Wochen Maralixibat 380 µg/kg einmal täglich wurden die Teilnehmer 1:1 randomisiert und entweder weiter mit Maralixibat oder 4 Wochen lang mit Placebo behandelt. Anschließend erhielten alle Teilnehmer bis Woche 48 Maralixibat in offener Dosierung. Während der Langzeitverlängerung über maximal 204 Wochen wurde die Dosis auf bis zu

380 µg/kg zweimal täglich erhöht. Der primäre Endpunkt war die mittlere Veränderung der Serum-GS während der randomisierten Kontrollphase bei den Teilnehmern mit einer mindestens 50%igen Reduktion der GS bis Woche 18. Der cholestatische Pruritus wurde anhand von Skalen mit 0-4 Punkten bewertet, die von Betreuern, Patienten und Ärzten erstellt wurden ²⁰¹. Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht, unter Therapie mit Maralixibat kam es zu einer signifikanten Reduktion der GS und zu einer Besserung des Pruritus im Vergleich zu Placebo. Diese Wirkungen hielten bis zum Ende der Langzeitbeobachtung an.

Eine 24-wöchige Phase-3-Studie wurde mit dem IBATi Odevixibat durchgeführt ²⁰². Patienten mit ALGS wurden 2:1 randomisiert in Gruppen verteilt, die entweder Odevixibat 120 µg/kg/Tag oder Placebo erhielten; Patienten, Ärzte und Studienpersonal waren gegenüber der Behandlungszuweisung verblindet. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der von den Betreuern berichteten Pruritusintensität (Skala: 0-4) vom Ausgangswert bis zu den Wochen 21-24. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Veränderung der Serum-GS vom Ausgangswert bis zum Durchschnitt der Wochen 20 und 24 sowie die Veränderung der Schlafparameter vom Ausgangswert bis zu den Wochen 21-24. Insgesamt 52 Patienten erhielten entweder Odevixibat (n=35) oder Placebo (n=17). Die mittlere Pruritusintensität und die Konzentration der GS waren bei Studienbeginn in beiden Gruppen signifikant erhöht. Der Rückgang der Pruritusintensität und der GS waren unter Odevixibat signifikant größer als unter Placebo; signifikante Verbesserungen mehrerer Schlafparameter wurden ebenfalls beobachtet. Zu den behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen gehörten vor allem eher milde abdominelle Beschwerden ³¹². In einer weiteren Kohortenstudien wurden Überlebensdaten von Patienten mit ALGS aus der retrospektiven Registerstudie GALA ¹⁰⁸ verglichen mit Daten zum Überleben bei Patienten mit ALGS unter Behandlung mit dem IBATi Maralixibat ³¹³. Dabei zeigte sich, dass Patienten unter Maralixibat im Gegensatz zu nicht mit IBATi therapierten Patienten einen Vorteil im ereignisfreien Überleben haben können. Weitere Analysen der beiden Phase 3 Studien mit IBATi bei ALGS werden zeigen, ob sich durch die IBATi Therapie gegenüber der bisherigen Standardtherapie weitere Vorteile in der Prognose ermitteln lassen.

Statement	7.8	neu 2025
-----------	-----	----------

Es gibt keine hinreichenden Daten für eine Empfehlung für oder gegen die Leber-Lebendspende von molekulargenetisch betroffenen, klinisch nicht erkrankten Personen bei Alagille-Syndrom.

[Konsens]

Transplantat-Überleben: VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ Arnon R, et al. 2010³¹⁴

PICO-Frage: Vergleich des Transplantat-Überlebens bei Patienten mit ALGS und Z.n. Lebertransplantation mit Kadaverspende versus Lebertransplantation mit Lebendspende.

Hintergrund

Über 20% der Patienten mit ALGS müssen lebertransplantiert werden. Die Prognose der Lebertransplantation ist wie bei anderen Indikationen sehr gut ³¹⁵⁻³¹⁷. Bei einzelnen, asymptomatischen elterlichen Leberlebendspendern wurde ein heterozygoten Mosaik von krankheitsursächlichen *JAG1*-Varianten beschrieben. Trotz asymptomatischem Spender ging das *JAG1*-Mosaik in der Transplantatleber mit den Symptomen einer intrahepatischen Gallenganghypoplasie und unzureichenden biliären Drainage beim

Empfänger einher und war deshalb mit einem schlechteren Verlauf nach Transplantation assoziiert^{315-317, 315-317}. Daher sollten potenzielle Leberlebenspendler sorgfältig z. B. mittels Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie und ggf. intraoperativem Cholangiogramm sowie ggf. einer Leberbiopsie und genetischen Untersuchungen abgeklärt werden.

7.3.2 Progressive intrahepatische familiäre Cholestase (PFIC)

Empfehlung 7.9

neu 2025

Bei Patienten mit PFIC Typ 1 und 2 und cholestatischem Pruritus, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit UDCA, Rifampicin oder Colestyramin ansprechen, **sollten** IBAT-Inhibitoren eingesetzt werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens, mit Enthaltungen aufgrund von COI]

Pruritus: LOW ⊕⊕⊖⊖ Baumann, U, et al. 2021³¹⁰, Loomes KM, et al. 2022³¹⁸, Thompson RJ, et al. 2022²⁰⁴

PICO-Frage: Führt die Therapie mit IBATi zu einer besseren Kontrolle und oder Vermeidung des cholestatischen Pruritus im Vergleich zur medikamentösen Standardtherapie, die nicht den EHK unterbricht?

Hintergrund

Eine randomisiert-kontrollierte Phase 3 Studie (PEDFIC1²⁰⁴) untersuchte den IBAT Inhibitor Odevixibat im Vergleich zu Placebo (n=20) bei Patienten mit PFIC Typ 1 und PFIC Typ 2 (n=42), die die Standardtherapie mit UDCA oder Rifampicin weiterführten, sofern sie zu Studienbeginn damit behandelt worden waren. Einschlusskriterien waren ein signifikanter cholestatischer Pruritus sowie erhöhte Serum-GS. Endpunkte waren der Rückgang des cholestatischen Pruritus und Abfall der Serum-GS (>70% vom Ausgangswert oder <70 µmol/l) nach 24 Wochen. Die Patienten in der Verum-Gruppe erhielten 40 oder 120 µg/kg/d Odevixibat. Patienten, die Odevixibat erhielten, zeigten signifikant häufiger einen Abfall des Pruritus sowie der Serum-GS als die mit Placebo behandelten Patienten. Die häufigste behandlungsassoziierte unerwünschte Wirkung waren abdominelle Beschwerden²⁰⁴. Im Rahmen der anschließenden open-label Studie (PEDFIC2²⁰⁴) wurde die Therapie mit Odevixibat bei PFIC bis zu einer Dauer von insgesamt 72 Wochen untersucht. Die Wirkung von Odevixibat auf Pruritus und Reduktion der GS hielt dabei über die gesamte Studiendauer an. Das Präparat wurde insgesamt gut vertragen, behandlungsassoziierte unerwünschte Wirkungen waren gering³¹⁹.

Der zweite IBATi Maralixibat wurde in einer open-label Phase 2 Studie zur Behandlung von Pruritus bei 19 Patienten mit PFIC Typ 1 und 2 eingesetzt, von denen nur 6 Patienten hinsichtlich Pruritus und GS ansprachen³¹⁸. Anschließend wurde eine Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie mit Maralixibat in höherer Dosierung bei PFIC (NCT03905330) mit 93 Patienten durchgeführt²⁰³. Es wurden Patienten mit PFIC Typ 1 (n=17), PFIC Typ 2 (n=36) und anderen PFIC-Subtypen (n=21) eingeschlossen. Die Patienten erhielten Maralixibat in einer Dosis von bis zu 570 µg/kg zweimal täglich über 26 Wochen. Endpunkte waren die Reduktion des Pruritus gemessen mit dem ItchRO Score und die Änderung der Konzentration der Serum-GS. Mit Maralixibat behandelte Patienten hatten eine signifikant deutlichere Reduktion des Juckreizes und eine signifikant niedrigere Konzentration der Serum-GS im Vergleich zu

Patienten in der Placebogruppe. Die häufigste behandlungsassoziierte unerwünschte Wirkung war Diarrhoe, die gering bis mäßig ausgeprägt war und in den meisten Fällen nur vorübergehend anhielt.

Alle bisherigen Studien zur Anwendung von IBATi bei PFIC-Erkrankungen untersuchten diese Präparate zusätzlich zu den bereits eingesetzten Medikamenten der Standardtherapie mit UDCA und/oder Rifampicin und/oder Colestyramin. Analog dazu können nach gesicherter Diagnose einer PFIC-Erkrankung ein oder mehrere Präparate der Standardtherapie angewendet werden. Sollten diese Präparate nicht wirksam sein, kann eine Therapieerweiterung auf IBATi erfolgen.

Gallensäuren können eine wichtige Rolle beim Fortschreiten der Leberschädigung bei PFIC spielen, was darauf hindeutet, dass das Monitoring der Serum-GS die Behandlung cholestatischer Lebererkrankungen leiten könnte. IBATi sollten frühzeitig in die routinemäßigen Behandlungsalgorithmen für Juckreiz aufgenommen werden. Vorläufige Daten zeigen, dass IBATi den natürlichen Verlauf der PFIC-positiv beeinflussen^{320, 321}.

Empfehlung 7.10

neu 2025

Um ein besseres Überleben mit der eigenen Leber zu erreichen, **kann** bei Patienten mit einer PFIC Typ 2 und geeignetem Genotyp eine chirurgische Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs erfolgen.

[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens, mit Enthaltungen aufgrund von COI]

Überleben mit der eigenen Leber: VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ Bolia R, et al. 2022³²², Li, Q, et al. 2021³²³, van Wessel, DBE, et al. 2021³²⁴

PICO-Frage: Vergleich des Überlebens mit der eigenen Leber bei Patienten mit PFIC Typ 2 und Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs durch einen chirurgischen Eingriff versus keiner chirurgischen Therapie.

Statement 7.11

neu 2025

Da Vergleichsdaten fehlen, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Aussage darüber möglich, ob eine medikamentöse Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs gegenüber einer chirurgischen Intervention vorzuziehen ist.

[starker Konsens, mit Enthaltungen aufgrund von COI]

Überleben mit der eigenen Leber: VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ Bolia R, et al. 2022³²², Li, Q, et al. 2021³²³, van Wessel, DBE, et al. 2021³²⁴

PICO-Frage: Vergleich des Überlebens mit der eigenen Leber bei Patienten mit PFIC Typ 2 und Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs durch einen chirurgischen Eingriff versus Therapie mit IBATi.

Empfehlung 7.12

neu 2025

Eine chirurgische Unterbrechung des EHK **sollte nicht** als Standardbehandlung zur Verbesserung des Überlebens mit der eigenen Leber bei PFIC Typ 1 erfolgen.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens, mit Enthaltungen aufgrund von COI]

Überleben mit der eigenen Leber: VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ Bolia R, et al. 2022³²², Li, Q, et al. 2021³²³, van Wessel, DBE, et al. 2021³²⁴

PICO-Frage: Vergleich des Überlebens mit der eigenen Leber bei Patienten mit PFIC Typ 1 und Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs (EHK) durch einen chirurgischen Eingriff versus keiner chirurgischen Therapie.

Empfehlung 7.13

neu 2025

Die chirurgische Unterbrechung des EHK bei PFIC Typ 1 **kann** mit dem Ziel der Symptomlinderung erwogen werden.

[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens, mit Enthaltungen aufgrund von COI]

Pruritus: VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ Bolia R, et al. 2022³²², Li, Q, et al. 2021³²³, van Wessel, DBE, et al. 2021³²⁴

PICO-Frage: Vergleich des Pruritus bei Patienten mit PFIC Typ 1 und Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs (EHK) durch einen chirurgischen Eingriff versus keiner chirurgischen Therapie.

Hintergrund

Randomisiert-kontrollierte Studien zum Vergleich medikamentöse versus chirurgische Unterbrechung des EHK in Bezug auf eine Verbesserung des transplantationsfreien Überlebens liegen nicht vor. Eine Gleichwertigkeit in Bezug auf Senkung der Serumgallensäuren und Besserung von Pruritus und Schlafqualität ist nur in einem Fallbericht beschrieben³²⁵. Eine retrospektive multinationale Registerstudie zeigte ein signifikant besseres Überleben mit der eigenen Leber bei Patienten mit PFIC Typ 2, die auf eine chirurgische Unterbrechung des EHK ansprachen und Träger von Varianten waren, die nicht zu den putativen Null- bzw. proteintrunkierenden Varianten gehören (non-PPTM). Das positive Ansprechen auf den operativen Eingriff wurde definiert als Reduktion der Serum-GS <102 umol/l³²⁶.

Im Gegensatz zur PFIC Typ 2 kann bei Patienten mit PFIC Typ 1 die chirurgische Unterbrechung des EHK zur Verbesserung des Überlebens mit der eigenen Leber nicht generell empfohlen werden³²⁴. Allerdings bestand in einer größeren multinationalen Registerstudie bei Patienten mit PFIC Typ 1 und Ansprechen auf eine chirurgische Unterbrechung des EHK, gemessen am Outcome Serum-GS <65 umol/l, ein Trend zu einem längeren Überleben ohne die Notwendigkeit für eine Transplantation (p<0.05)³²⁴. Da bei PFIC1 das Outcome nach Lebertransplantation ungünstig sein kann^{327, 328}, können sowohl die chirurgische Unterbrechung des EHK als auch die medikamentöse Behandlung mit IBATi (siehe unten) zur Symptomkontrolle erwogen werden.

7.3.2.1 Spezifische Aspekte der Therapie bei PFIC Typ 1 (FIC-Defizienz)

Ca. 50% der Patienten mit PFIC Typ 1 entwickeln nach einer Lebertransplantation Durchfälle, haben ein erhöhtes Risiko für eine steatotische Lebererkrankung und entwickeln ein Transplantatversagen³²⁹. Die Standardtherapie bei chronischen Durchfällen ist die chirurgische biliäre Diversion. Eine Metaanalyse fand dazu eine Effektivität von 94.9% [95% CI: 53.7%–100%]³⁵⁶. Eine jüngere Fallstudie belegt, dass möglicherweise auch IBATi die Folgen des defekten Signalweges für Gallensäuren im Darmlumen bei PFIC Typ 1 nach Lebertransplantation beheben können³⁵⁷.

7.3.2.2 Spezifische Aspekte der Therapie bei PFIC Typ 2 (BSEP-Defizienz)

Der Genotyp bei Patienten mit PFIC Typ 2 hat eine direkte Auswirkung auf den Schweregrad der BSEP-Defizienz und wird in 3 Kategorien eingeteilt.

Hat die Kategorisierung der genetischen Varianten Konsequenzen für Therapieentscheidungen?

Die meisten Patienten mit BSEP-Defizienz haben mindestens eine non-PPTM. Diese Varianten gehören zu Kategorie 1 (BSEP1) oder Kategorie 2 (BSEP2). Eine PIBD oder PEBD ist bei Patienten mit BSEP1/2-Genotyp mit einem erhöhten Überleben der patienteneigenen Leber verbunden. Bei Varianten der Kategorie 3 (BSEP3), die das Protein verkürzen und einen BSEP-Funktionsverlust verursachen³¹⁸ oder zu einem Fehlen des BSEP-Proteins führen (PPTM), haben PIBD oder PEBD selten oder keine positiven Auswirkungen auf das langfristige Outcome³²⁶: Nur 20% der Patienten mit BSEP3 überleben mit der eigenen Leber nach 15 Jahren. In ähnlicher Weise wies eine aktuelle, eingehende Studie von Bull et al. darauf hin, dass Patienten mit mindestens einer BSEP1 Variante sich nach PIBD oder PEBD seltener einer Lebertransplantation unterziehen müssen²⁸⁷. PIBD und PEBD sind in der Studie von Felzen et al. weniger oder nicht ausreichend effektiv bei Patienten mit BSEP3 sowohl in hetero- wie auch in biallelischer Form³³⁰. Bei BSEP3 Patienten ist auch das Risiko der Entstehung eines HCC deutlich erhöht: 35% vs. 10% bei BSEP2 und ca. 4% bei BSEP1 (siehe auch **Abschnitt 4.4** und **Empfehlung 4.3**). Der Wirkmechanismus von IBATi setzt voraus, dass der enterohepatische Kreislauf von Gallensäuren und der Gallensalztransport in den Gallenwegen erhalten bleibt. Zustände, Medikamente oder chirurgische Eingriffe, die entweder die gastrointestinale Motilität oder den enterohepatischen Kreislauf der Gallensäuren beeinträchtigen, einschließlich des Transports der Gallensalze in die Gallenkanalikuli, können die Wirksamkeit von IBATi reduzieren. Aus diesem Grund sprechen Patienten mit PFIC Typ 2, die ein vollständiges Fehlen oder einen Funktionsverlust des Proteins BSEP aufweisen (d. h. Patienten mit dem BSEP3-Subtyp), wahrscheinlich nicht auf IBATi an. Empfehlungen zur IBATi Therapie bei PFIC Typ 2 gelten nur für BSEP1/2³³¹. Der BSEP3-Genotyp scheint auch auf den Verlauf nach einer Lebertransplantation Einfluss zu haben³³². Patienten mit BSEP3 haben ein höheres Risiko eine Antikörper-induzierte BSEP-Defizienz (AIBD) im Transplantat zu entwickeln (siehe auch **Empfehlung 4.1**).

7.3.2.3 Spezifische Aspekte der Therapie bei PFIC Typ 3 (MDR3-Defizienz) und low phospholipid-associated cholestasis (LPAC)

Empfehlung 7.14

neu 2025

Bei Nachweis oder klinischem Verdacht auf eine *ABCB4*-bedingte Erkrankung **sollte** eine Therapie mit UDCA eingeleitet werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Zirrhose: VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ Colombo C, et al. 2011³³³, De Vries E, et al. 2020¹⁶⁴, Jacquemin E, et al. 1997³³⁴

PICO-Frage: Sollten Patienten mit nachgewiesenen krankheitsursächlichen *ABCB4* Varianten mit UDCA behandelt werden, um Leberfunktionsstörungen zu vermeiden oder zu bessern?

Hintergrund

In einer Studie mit 28 Patienten mit verschiedenen *ABCB4*-Varianten wurden 27 mit UDCA behandelt³³³. Bei 10 Patienten normalisierten sich die Leberwerte, bei 13 kam es zu einem partiellen laborchemischen Ansprechen, wobei das Fortschreiten zu einer Leberzirrhose bei über 50% nicht aufgehalten werden konnte, und bei 4 bestand keine laborchemische Besserung. 5 Patienten (18%) wurden im mittleren Beobachtungszeitraum von 6 Jahren transplantiert. In einer weiteren Studie mit 67 Patienten und verschiedenen *ABCB4*-Varianten erhielten 62 Patienten UDCA in einer mittleren Dosierung von 13 mg/kg KG¹⁶⁴. Zwei behandelte Patienten entwickelten ein CCA, wobei die unbehandelten Patienten weder Klinik noch laborchemische Abnormitäten hatten, d.h. eine milde Erkrankung vorlag, sodass eine Vergleichbarkeit (UDCA vs. keine Behandlung) bzgl. Tumorphylaxe hier nicht gegeben ist. Das transplantatfreie Überleben wurde in einer großen saudischen Kohorte untersucht (25 Patienten mit *ABCB4*-Varianten), aus der letztlich 28% (7 Patienten) transplantiert wurden³³⁵. Da alle Patienten UDCA erhielten, kann der Effekt der Therapie hier nicht beurteilt werden. Das transplantatfreie Überleben ist vielmehr von der Art der vorliegenden Variante (Missense vs. Nullvariante) abhängig. Zu diesem Schluss kam auch eine Studie, die Daten von 95 Patienten mit verschiedenen *ABCB4*-Varianten zusammengefasst hat³³⁶. 18 dieser Patienten hatten biallelische Null-Varianten und 77 Patienten hatten nicht-biallelische Null-Varianten. Die Patienten mit biallelischen Null-Varianten wurden früher klinisch auffällig (im Alter von 10 vs. 19 Monaten), sprachen klinisch und laborchemisch schlechter auf UDCA an (18% vs. 77%) und hatten ein schlechteres Outcome, d.h. Tod oder Transplantation (80% vs. 33%) verglichen mit den nicht-biallelischen Null-Varianten. Auch in dieser Analyse gab es keinen Vergleich von UDCA vs. Placebo oder keiner Behandlung. In einem Case-Report konnte bei einer Patientin mit gemischter Heterozygotie für zwei Missensevarianten in Exon 4 (c.140G>A und c.245C>A), und einer UDCA-Therapie von 15-20 mg/kg KG nach 5 Jahren eine Auflösung der initial histologisch bestätigten inkompletten Zirrhose gezeigt werden³³⁷.

Patienten mit mindestens einer Missense Variante und positivem (entweder reduziertem oder normalem) immunhistochemischem Nachweis von MDR3 haben eine höhere Wahrscheinlichkeit auf das Ansprechen unter UDCA-Therapie in Bezug auf den Pruritus und ein längeres Überleben mit der eigenen Leber. Von 23 Patienten mit Pruritus kam es bei 17 Patienten unter Monotherapie mit UDCA zu einer vollständigen Beschwerdefreiheit, 4 zeigten eine Besserung des Pruritus, während bei 2 Patienten kein Ansprechen vorlag³³⁸.

Empfehlung 7.15

neu 2025

Zur Linderung der Symptomlast bei Gallensteinen **sollte** UDCA bei Patienten mit MDR3-Defizienz / LPAC eingesetzt werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Symptomreduktion, Gallensteine: VERY LOW ⊕⊖⊖⊖ Gille N, et al. 2020³³⁹

PICO-Frage: Vergleich der Symptomkontrolle und der Gallensteinentwicklung bei Patienten mit MDR-Defizienz/ LPAC durch eine Therapie mit UDCA versus keine Therapie.

Hintergrund

Gille et al ³³⁹ untersuchte die Therapie mit UDCA bei 24 Patienten mit LPAC-Syndrom im Rahmen einer Kohortenstudie. Die Therapie hatte einen positiven Einfluss auf die Symptomkontrolle (94%ige Effektivität). Eine Assoziation mit Steinbildung oder direkt mit Gallensteinen assoziierten Beschwerden konnte nicht gezeigt werden. Bezüglich Gallensteinentwicklung zeigte eine Studie mit sechs Erwachsenen, dass bei nachgewiesener MDR3 (*ABCB4*)-Variante und Cholezystektomie das Rezidivrisiko durch Einnahme von UDCA minimiert werden kann ³⁴⁰. Alle sechs Patienten blieben nach initialem postoperativem Wiederauftreten von Symptomen nach Beginn einer UDCA-Therapie mit 600 mg pro Tag symptomfrei.

*Welche UDCA-Dosierung soll bei *ABCB4*-Varianten eingesetzt werden?*

In einer größeren Metaanalyse (32 RCTs UDCA vs. Placebo, 2153 Patienten) von hauptsächlich pädiatrischen Patienten aus China mit verschiedenen Grunderkrankungen (CMV, neonatale Cholestase, Cholestase assoziiert mit parenteraler Ernährung) wurde die Einnahme von UDCA in einer Dosierung von meist 10-15 mg/kg KG als sicher angesehen und Transaminasen, Bilirubin und Gallensäuren gesenkt. Allerdings war der Beobachtungszeitraum mit im Median 14 Tagen zu kurz, um Aussagen über Langzeiteffekte treffen zu können ³⁴¹. In einer Langzeitstudie mit 20 mg/kg KG UDCA bei 25 Patienten mit *ABCB4*-Varianten wurden keine Aussagen über relevante Nebenwirkungen publiziert (mediane Therapiedauer bei *ABCB4*-Varianten 10 Jahre), wobei die Autoren ebenfalls fettlösliche Vitamine supplementierten ³³⁵. Zur Vermeidung von Gallensteinen bei *ABCB4*-Varianten erhielten 156 Patienten UDCA in einer Dosierung von 8-10 mg/kg KG ³⁴². Nebenwirkungen traten nur bei einer Person auf (schwere Diarrhoe), ein Vergleich mit Placebo erfolgte nicht.

*Können Kinder oder Jugendliche mit krankheitsursächlichen homozygoten oder gemischt-heterozygoten *ABCB4* Varianten, die durch eine Lebertransplantation behandelt werden müssen, von einem verwandten Lebendspender mit einer heterozygoten krankheitsursächlichen *ABCB4* Variante eine Spenderorgan erhalten?*

Bei Patienten mit MDR3-Defizienz besteht je nach Genotyp eine hohe Variabilität in der Ausprägung des Phänotyps ^{333, 343, 344}. Es liegt keine ausreichende Evidenz vor, um die Entwicklung eines genotypisch definierten MDR3-defizienten Spenderorgans bei einem kindlichen oder jugendlichen Empfänger vorherzusagen. Patienten mit MDR3-Defizienz, die im Kindes- oder Jugendalter eine biliäre Zirrhose entwickeln und ein elterliches MDR3-defizientes Spenderorgan erhalten, können milde, langsam progrediente Verläufe haben, die eine hohe Lebensqualität über mehr als eine Dekade ermöglichen ^{345, 346}.

Eine generelle Kontraindikation zur Transplantation phänotypisch unbeeinträchtigter verwandter oder auch nichtverwandter Spenderorgane mit MDR3-defizientem Genotyp sollte nicht ausgesprochen werden. Dennoch besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer progressiven cholangitisch-biliären Fibrose im Transplantat, möglicherweise auch durch einen ungünstigen Einfluss adäquater Phospholipidkonzentrationen in der Galle im Rahmen der Regeneration nach Ischämie-Reperfusionsschaden im Spenderorgan³⁴⁷.

8 Leitlinie - Transition

Die Transition beschreibt die strukturierte Überleitung von chronisch kranken Jugendlichen in die Erwachsenenmedizin ³⁴⁸. Dazu gehört implizit die psychosoziale und medizinische Edukation ab der Pubertät mit dem Ziel einer schrittweise zunehmenden Selbstverantwortung und aktiven Partizipation in den eigenen Gesundheitsfragen. Mit dem Erreichen des Erwachsenenalters soll ein standardisierter und extern begleiteter Prozess (z.B. Berliner Transitionsprogramm: <https://www.btp-ev.de/>) den lückenlosen Übergang in die Erwachsenenmedizin sicherstellen ³⁴⁹.

Empfehlung 8.1

neu 2025

Für jugendliche Patient:innen mit einer genetisch-cholestatischen Lebererkrankung **soll** eine strukturierte Transition die spezialisierte Versorgung im Erwachsenenalter sicherstellen.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, Konsens]

Hintergrund

Patienten mit einer genetisch-cholestatischen Lebererkrankung fallen grundsätzlich in den Geltungsbereich der AWMF S3 Leitlinie (AWMF-Reg.-Nr. 186-001) „Transition von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin“ (https://register.awmf.org/assets/guidelines/186-001_S3_Transition_Paediatric_Erwaechsenenmedizin_2021-04-verlaengert.pdf).

Auch die Europäische Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN) diskutiert in einem Positionspapier spezifische Inhalte für ein Trainingsprogramm, strukturelle Dokumente und Fragebögen, sowie die wesentlichen Hürden und Ziele der Transition bei Jugendlichen mit chronischen Lebererkrankungen. Zusammenfassend wird ein frühzeitig beginnender und Patient:innenorientierter Prozess unter Einbindung eines multiprofessionellen Teams gefordert ³⁵⁰.

Die strukturierte Transition ist für Jugendliche mit genetisch-cholestatischen Lebererkrankungen von besonderer Bedeutsamkeit. Zum einen handelt es sich mehrheitlich um sehr seltene Krankheitsbilder, die häufig eine hochspezialisierte multidisziplinäre und fachübergreifende Behandlung erfordern (z.B. Hepatologie mit angeschlossener Transplantationsmedizin, Neurologie, Nephrologie). Die Auswahl eines geeigneten spezialisierten Zentrums im Wohnumfeld kann somit herausfordernd sein und die kritische Hilfestellung durch das behandelnde pädiatrische Zentrum ist unabdingbar. Eine aktuelle, umfassende Epikrise im Rahmen der Transition ist obligat. Bei komplexen Krankheitsverläufen (z.B. fortgeschrittener Lebererkrankung mit Evaluation zur Listung zur Lebertransplantation, besondere psychosoziale Situation, etc.) ist ein gemeinsamer Termin mit Pädiatrie und Erwachsenenmedizin erstrebenswert. Des Weiteren ist für junge Erwachsene mit genetisch-cholestatischen Lebererkrankungen die Sicherstellung der individuell geeigneten Tumor-Surveillance von herausragender Bedeutung. Jugendliche mit Z. n. Lebertransplantation sollten an ein hepatologisches Zentrum mit Transplantationsprogramm oder Erfahrung mit Lebertransplantation transitioniert werden ³⁵¹. Für spezifische Aspekte zur Transition von Jugendlichen mit CNS Typ 1 siehe [Abschnitt 2.7 Spezifische Aspekte zur Transition bei CNS](#).

Literaturverzeichnis

1. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013: The GRADE Working Group, 2013.
2. Jahnle J, Zohrer E, Fischler B, et al. Attempt to Determine the Prevalence of Two Inborn Errors of Primary Bile Acid Synthesis: Results of a European Survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:864-868.
3. Al-Hussaini AA, Setchell KDR, AlSaleem B, et al. Bile Acid Synthesis Disorders in Arabs: A 10-year Screening Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:613-620.
4. Setchell KD, Heubi JE, Shah S, et al. Genetic defects in bile acid conjugation cause fat-soluble vitamin deficiency. *Gastroenterology* 2013;144:945-955 e6; quiz e14-5.
5. Braverman NE, Raymond GV, Rizzo WB, et al. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. *Mol Genet Metab* 2016;117:313-21.
6. Gardin A, Ruiz M, Beime J, et al. $\Delta(4)$ -3-oxo-5 β -reductase deficiency: favorable outcome in 16 patients treated with cholic acid. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18:383.
7. Gonzales E, Gerhardt MF, Fabre M, et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. *Gastroenterology* 2009;137:1310-1320 e1-3.
8. Lemonde HA, Custard EJ, Bouquet J, et al. Mutations in SRD5B1 (AKR1D1), the gene encoding delta(4)-3-oxosteroid 5 β -reductase, in hepatitis and liver failure in infancy. *Gut* 2003;52:1494-9.
9. Cheng JB, Jacquemin E, Gerhardt M, et al. Molecular genetics of 3 β -hydroxy-Delta5-C27-steroid oxidoreductase deficiency in 16 patients with loss of bile acid synthesis and liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1833-41.
10. Clayton PT, Leonard JV, Lawson AM, et al. Familial giant cell hepatitis associated with synthesis of 3 beta, 7 alpha-dihydroxy-and 3 beta,7 alpha, 12 alpha-trihydroxy-5-cholenoic acids. *J Clin Invest* 1987;79:1031-8.
11. Steinberg SJ, Raymond GV, Braverman NE, et al. Zellweger Spectrum Disorder. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, eds. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA), 1993.
12. Heubi JE, Setchell KDR. Open-label Phase 3 Continuation Study of Cholic Acid in Patients With Inborn Errors of Bile Acid Synthesis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70:423-429.
13. Heubi JE, Bove KE, Setchell KDR. Oral Cholic Acid Is Efficacious and Well Tolerated in Patients With Bile Acid Synthesis and Zellweger Spectrum Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:321-326.
14. Heubi JE, Setchell KDR, Bove KE. Long-Term Cholic Acid Therapy in Zellweger Spectrum Disorders. *Case Rep Gastroenterol* 2018;12:360-372.
15. Chong CP, Mills PB, McClean P, et al. Bile acid-CoA ligase deficiency--a new inborn error of bile acid metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:521-30.
16. Heubi JE, Setchell KD, Jha P, et al. Treatment of bile acid amidation defects with glycocholic acid. *Hepatology* 2015;61:268-74.
17. Zhao J, Setchell KDR, Gong Y, et al. Genetic spectrum and clinical characteristics of 3 β -hydroxy-Delta(5)-C(27)-steroid oxidoreductase (HSD3B7) deficiency in China. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:417.
18. Dai D, Mills PB, Footitt E, et al. Liver disease in infancy caused by oxysterol 7 alpha-hydroxylase deficiency: successful treatment with chenodeoxycholic acid. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:851-61.
19. Mo W, Wang F, Zhou C, et al. Successful treatment of an infant with congenital bile acid synthesis disorder type 3 by ursodeoxycholic acid: a case report. *J Med Case Rep* 2022;16:139.
20. Nie S, Chen G, Cao X, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:179.
21. Nobrega PR, Bernardes AM, Ribeiro RM, et al. Cerebrotendinous Xanthomatosis: A practice review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Front Neurol* 2022;13:1049850.
22. Clayton PT, Verrips A, Sijm AM, et al. Mutations in the sterol 27-hydroxylase gene (CYP27A) cause hepatitis of infancy as well as cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:501-13.

23. Berginer VM, Salen G, Shefer S. Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med* 1984;311:1649-52.
24. Setchell KD, Heubi JE, Bove KE, et al. Liver disease caused by failure to racemize trihydroxycholestanoic acid: gene mutation and effect of bile acid therapy. *Gastroenterology* 2003;124:217-32.
25. Haugarvoll K, Johansson S, Tzoulis C, et al. MRI characterisation of adult onset alpha-methylacyl-coA racemase deficiency diagnosed by exome sequencing. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:1.
26. Tanti MJ, Maguire MJ, Warren DJ, et al. Late onset AMACR deficiency with metabolic stroke-like episodes and seizures. *BMJ Case Rep* 2022;15.
27. Ferdinandusse S, Jimenez-Sanchez G, Koster J, et al. A novel bile acid biosynthesis defect due to a deficiency of peroxisomal ABCD3. *Hum Mol Genet* 2015;24:361-70.
28. Vilarinho S, Sari S, Mazzacuva F, et al. ACOX2 deficiency: A disorder of bile acid synthesis with transaminase elevation, liver fibrosis, ataxia, and cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:11289-11293.
29. Alonso-Pena M, Espinosa-Escudero R, Herraes E, et al. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid in patients with acyl-CoA oxidase 2 (ACOX2) deficiency-associated hypertransaminasemia. *Hepatology* 2022;76:1259-1274.
30. Pham AN, Thi KB, Thi MN, et al. Clinical and genetic features of congenital bile acid synthesis defect with a novel mutation in AKR1D1 gene sequencing: Case reports. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e29476.
31. Wang HH, Wen FQ, Dai DL, et al. Infant cholestasis patient with a novel missense mutation in the AKR1D1 gene successfully treated by early adequate supplementation with chenodeoxycholic acid: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2018;24:4086-4092.
32. Zhang MH, Setchell KD, Zhao J, et al. Delta4-3-oxosteroid-5beta-reductase deficiency: Responses to oral bile acid therapy and long-term outcomes. *World J Gastroenterol* 2019;25:859-869.
33. Heubi JE, Setchell KD, Bove KE. Inborn errors of bile acid metabolism. *Semin Liver Dis* 2007;27:282-94.
34. Vij M, Shah VS. Congenital Bile Acid Synthesis Defect Type 3 With Severe Neonatal Cholestasis. *Pediatr Dev Pathol* 2022;25:553-557.
35. Pullinger CR, Eng C, Salen G, et al. Human cholesterol 7alpha-hydroxylase (CYP7A1) deficiency has a hypercholesterolemic phenotype. *J Clin Invest* 2002;110:109-17.
36. Gonzales E, Matarazzo L, Franchi-Abella S, et al. Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:190.
37. Kimura A, Mizuochi T, Takei H, et al. Bile Acid Synthesis Disorders in Japan: Long-Term Outcome and Chenodeoxycholic Acid Treatment. *Dig Dis Sci* 2021;66:3885-3892.
38. Ahmad O, Nogueira J, Heubi JE, et al. Bile Acid Synthesis Disorder Masquerading as Intractable Vitamin D-Deficiency Rickets. *J Endocr Soc* 2019;3:397-402.
39. Vitek L, Tiribelli C. Gilbert's syndrome revisited. *J Hepatol* 2023;79:1049-1055.
40. Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:555-71.
41. Borlak J, Thum T, Landt O, et al. Molecular diagnosis of a familial nonhemolytic hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome) in healthy subjects. *Hepatology* 2000;32:792-5.
42. Sieg A, Arab L, Schlierf G, et al. [Prevalence of Gilbert's syndrome in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr* 1987;112:1206-8.
43. Bai J, Li L, Liu H, et al. UGT1A1-related Bilirubin Encephalopathy/Kernicterus in Adults. *J Clin Transl Hepatol* 2021;9:180-186.
44. Kalthoff S, Winkler A, Freiberg N, et al. Gender matters: estrogen receptor alpha (ERalpha) and histone deacetylase (HDAC) 1 and 2 control the gender-specific transcriptional regulation of human uridine diphosphate glucuronosyltransferases genes (UGT1A). *J Hepatol* 2013;59:797-804.
45. Poynard T, Deckmyn O, Peta V, et al. A new definition of Gilbert-Syndrome and Hypobilirubinemia in middle-aged europeans, 2023.
46. Cheng YY, Chang KC, Chen PL, et al. SLCO1B1 and SLCO1B3 genetic mutations in Taiwanese patients with Rotor syndrome. *J Formos Med Assoc* 2023;122:648-652.

47. Fu H, Zhao R, Jia X, et al. Neonatal Dubin-Johnson syndrome: biochemical parameters, characteristics, and genetic variants study. *Pediatr Res* 2022;91:1571-1578.
48. Kim KY, Kim TH, Seong MW, et al. Mutation spectrum and biochemical features in infants with neonatal Dubin-Johnson syndrome. *BMC Pediatr* 2020;20:369.
49. Togawa T, Mizuochi T, Sugiura T, et al. Clinical, Pathologic, and Genetic Features of Neonatal Dubin-Johnson Syndrome: A Multicenter Study in Japan. *J Pediatr* 2018;196:161-167 e1.
50. Al-Hussaini A, AlSaleem B, AlHomaidani H, et al. Clinical, Biochemical, and Molecular Characterization of Neonatal-Onset Dubin-Johnson Syndrome in a Large Case Series From the Arabs. *Front Pediatr* 2021;9:741835.
51. Junge N, Goldschmidt I, Wiegandt J, et al. Dubin-Johnson Syndrome as Differential Diagnosis for Neonatal Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021;72:e105-e111.
52. Strassburg CP. Gilbert-Meulengracht's syndrome and pharmacogenetics: is jaundice just the tip of the iceberg? *Drug Metab Rev* 2010;42:168-81.
53. Dhawan A, Lawlor MW, Mazariegos GV, et al. Disease burden of Crigler-Najjar syndrome: Systematic review and future perspectives. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:530-543.
54. Strauss KA, Ahlfors CE, Soltys K, et al. Crigler-Najjar Syndrome Type 1: Pathophysiology, Natural History, and Therapeutic Frontier. *Hepatology* 2020;71:1923-1939.
55. Aronson SJ, Junge N, Trabelsi M, et al. Disease burden and management of Crigler-Najjar syndrome: Report of a world registry. *Liver Int* 2022;42:1593-1604.
56. Crigler JF, Jr., Najjar VA. Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus. *Pediatrics* 1952;10:169-80.
57. van de Steeg E, Stranecky V, Hartmannova H, et al. Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver. *J Clin Invest* 2012;122:519-28.
58. Gilbert A, Lereboullet P. La cholamae simple familiale. *Sem Med* 1901;21:241-248.
59. Arias IM. Chronic unconjugated hyperbilirubinemia without overt signs of hemolysis in adolescents and adults. *J Clin Invest* 1962;41:2233-45.
60. Ritter JK, Crawford JM, Owens IS. Cloning of two human liver bilirubin UDP-glucuronosyltransferase cDNAs with expression in COS-1 cells. *J Biol Chem* 1991;266:1043-7.
61. Ritter JK, Yeatman MT, Ferreira P, et al. Identification of a genetic alteration in the code for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase in the UGT1 gene complex of a Crigler-Najjar type I patient. *J Clin Invest* 1992;90:150-5.
62. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:1171-5.
63. Ehmer U, Kalthoff S, Fakundiny B, et al. Gilbert syndrome redefined: a complex genetic haplotype influences the regulation of glucuronidation. *Hepatology* 2012;55:1912-21.
64. Thomsen HF, Hardt F, Juhl E. Diagnosis of Gilbert's syndrome. Reliability of the caloric restriction and phenobarbital stimulation tests. *Scand J Gastroenterol* 1981;16:699-703.
65. Ibrahim R, Khoury R, Ibrahim T, et al. UGT1A1 Testing in Breast Cancer: should it become routine practice in patients treated with antibody-drug conjugates? *Crit Rev Oncol Hematol* 2024;196:104265.
66. Liu X, Cheng D, Kuang Q, et al. Association of UGT1A1*28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians. *Pharmacogenomics J* 2014;14:120-9.
67. Sticova E, Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World J Gastroenterol* 2013;19:6398-407.
68. Morais MB, Machado MV. Benign inheritable disorders of bilirubin metabolism manifested by conjugated hyperbilirubinemia-A narrative review. *United European Gastroenterol J* 2022;10:745-753.
69. D'Antiga L, Beuers U, Ronzitti G, et al. Gene Therapy in Patients with the Crigler-Najjar Syndrome. *N Engl J Med* 2023;389:620-631.
70. Zhang Y, Zuo W, Gao W. Clinical characteristics and follow-up of a newborn with Dubin-Johnson Syndrome: A clinical case report. *Medicine (Baltimore)* 2024;103:e36991.
71. Regev RH, Stolar O, Raz A, et al. Treatment of severe cholestasis in neonatal Dubin-Johnson syndrome with ursodeoxycholic acid. *J Perinat Med* 2002;30:185-7.
72. Junge N, Hentschel H, Krebs-Schmitt D, et al. Mild Crigler-Najjar Syndrome with Progressive Liver Disease-A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Children (Basel)* 2023;10.

73. Strassburg CP, Manns MP. Jaundice, genes and promoters. *J Hepatol* 2000;33:476-9.
74. Seyed Khoei N, Wagner KH, Sedlmeier AM, et al. Bilirubin as an indicator of cardiometabolic health: a cross-sectional analysis in the UK Biobank. *Cardiovasc Diabetol* 2022;21:54.
75. Lin JP, O'Donnell CJ, Schwaiger JP, et al. Association between the UGT1A1*28 allele, bilirubin levels, and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2006;114:1476-81.
76. Horsfall LJ, Burgess S, Hall I, et al. Genetically raised serum bilirubin levels and lung cancer: a cohort study and Mendelian randomisation using UK Biobank. *Thorax* 2020;75:955-964.
77. Duguay Y, McGrath M, Lepine J, et al. The functional UGT1A1 promoter polymorphism decreases endometrial cancer risk. *Cancer Res* 2004;64:1202-7.
78. Horsfall LJ, Nazareth I, Pereira SP, et al. Gilbert's syndrome and the risk of death: A population-based cohort study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013;28:1643-1647.
79. Mitchell E, Ranganathan S, McKiernan P, et al. Hepatic Parenchymal Injury in Crigler-Najjar Type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:588-594.
80. Ando Y, Saka H, Asai G, et al. UGT1A1 genotypes and glucuronidation of SN-38, the active metabolite of irinotecan. *Ann Oncol* 1998;9:845-7.
81. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol* 2004;22:1382-8.
82. Iyer L, King CD, Whittington PF, et al. Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan (CPT-11). Role of uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 in the glucuronidation of its active metabolite (SN-38) in human liver microsomes. *J Clin Invest* 1998;101:847-54.
83. Lankisch TO, Schulz C, Zwingers T, et al. Gilbert's Syndrome and irinotecan toxicity: combination with UDP-glucuronosyltransferase 1A7 variants increases risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:695-701.
84. Onoue M, Terada T, Kobayashi M, et al. UGT1A1*6 polymorphism is most predictive of severe neutropenia induced by irinotecan in Japanese cancer patients. *Int J Clin Oncol* 2009;14:136-42.
85. Emery LP, Brooks GA. Revisiting UGT1A1 Pharmacogenetic Testing Before Irinotecan-Why Not? *JCO Oncol Pract* 2022;18:281-282.
86. Lankisch TO, Moebius U, Wehmeier M, et al. Gilbert's disease and atazanavir: from phenotype to UDP-glucuronosyltransferase haplotype. *Hepatology* 2006;44:1324-32.
87. Rotger M, Taffe P, Bleiber G, et al. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *J Infect Dis* 2005;192:1381-6.
88. Lankisch TO, Behrens G, Ehmer U, et al. Gilbert's syndrome and hyperbilirubinemia in protease inhibitor therapy--an extended haplotype of genetic variants increases risk in indinavir treatment. *J Hepatol* 2009;50:1010-8.
89. Zucker SD, Qin X, Rouster SD, et al. Mechanism of indinavir-induced hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:12671-6.
90. Ghosal A, Hapangama N, Yuan Y, et al. Identification of human UDP-glucuronosyltransferase enzyme(s) responsible for the glucuronidation of ezetimibe (Zetia). *Drug Metab Dispos* 2004;32:314-20.
91. Prueksaritanont T, Subramanian R, Fang X, et al. Glucuronidation of statins in animals and humans: a novel mechanism of statin lactonization. *Drug Metab Dispos* 2002;30:505-12.
92. Ebner T, Rimmel RP, Burchell B. Human bilirubin UDP-glucuronosyltransferase catalyzes the glucuronidation of ethinylestradiol. *Mol Pharmacol* 1993;43:649-54.
93. King CD, Green MD, Rios GR, et al. The glucuronidation of exogenous and endogenous compounds by stably expressed rat and human UDP-glucuronosyltransferase 1.1. *Arch Biochem Biophys* 1996;332:92-100.
94. Chouinard S, Tessier M, Vernouillet G, et al. Inactivation of the pure antiestrogen fulvestrant and other synthetic estrogen molecules by UDP-glucuronosyltransferase 1A enzymes expressed in breast tissue. *Mol Pharmacol* 2006;69:908-20.
95. Kuehl GE, Lampe JW, Potter JD, et al. Glucuronidation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: identifying the enzymes responsible in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2005;33:1027-35.
96. Deterding K, Grungreiff K, Lankisch TO, et al. Gilbert's syndrome and antiviral therapy of hepatitis C. *Ann Hepatol* 2009;8:246-50.

97. Saracino MR, Bigler J, Schwarz Y, et al. Citrus fruit intake is associated with lower serum bilirubin concentration among women with the UGT1A1*28 polymorphism. *J Nutr* 2009;139:555-60.
98. Katoh M, Yoshioka Y, Nakagawa N, et al. Effects of Japanese herbal medicine, Kampo, on human UGT1A1 activity. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009;24:226-34.
99. EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2024;81:303-325.
100. Bufler P, Howard R, Quadrado L, et al. The burden of Alagille syndrome: uncovering the potential of emerging therapeutics - a comprehensive systematic literature review. *J Comp Eff Res* 2025;14:e240188.
101. Saleh M, Kamath BM, Chitayat D. Alagille syndrome: clinical perspectives. *Appl Clin Genet* 2016;9:75-82.
102. Ayoub MD, Bakhsh AA, Vandriel SM, et al. Management of adults with Alagille syndrome. *Hepatol Int* 2023;17:1098-1112.
103. McElhinney DB, Krantz ID, Bason L, et al. Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome. *Circulation* 2002;106:2567-74.
104. Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM. Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment. *Semin Liver Dis* 2021;41:525-537.
105. Vandriel SM, Li LT, She H, et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. *Hepatology* 2023;77:512-529.
106. Kamath BM, Loomes KM, Piccoli DA. Medical management of Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:580-6.
107. Menon J, Shanmugam N, Vij M, et al. Multidisciplinary Management of Alagille Syndrome. *J Multidiscip Healthc* 2022;15:353-364.
108. Hansen BE, Vandriel SM, Vig P, et al. Event-free survival of maralixibat-treated patients with Alagille syndrome compared to a real-world cohort from GALA. *Hepatology* 2023.
109. Knisely AS, Strautnieks SS, Meier Y, et al. Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. *Hepatology* 2006;44:478-86.
110. Kamath BM, Baker A, Houwen R, et al. Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67:148-156.
111. Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2012;20:251-7.
112. Gissen P, Tee L, Johnson CA, et al. Clinical and molecular genetic features of ARC syndrome. *Hum Genet* 2006;120:396-409.
113. Hartung EA, Guay-Woodford LM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: a hepatorenal fibrocystic disorder with pleiotropic effects. *Pediatrics* 2014;134:e833-45.
114. Shaheen R, Alsahli S, Ewida N, et al. Biallelic Mutations in Tetratricopeptide Repeat Domain 26 (Intraflagellar Transport 56) Cause Severe Biliary Ciliopathy in Humans. *Hepatology* 2020;71:2067-2079.
115. Pajusalu S, Vals MA, Mihkla L, et al. The Estimated Prevalence of N-Linked Congenital Disorders of Glycosylation Across Various Populations Based on Allele Frequencies in General Population Databases. *Front Genet* 2021;12:719437.
116. Quintana E, Navarro-Sastre A, Hernandez-Perez JM, et al. Screening for congenital disorders of glycosylation (CDG): transferrin HPLC versus isoelectric focusing (IEF). *Clin Biochem* 2009;42:408-15.
117. *Liver Disease in Children FE*, Edited By FJ Suchy, RJ Sokol, WF Balistreri, JA Bezerra, CL Mack, BL Shneider, Cambridge University Press, 2021, page 204-217.
118. Drivdal M, Trydal T, Hagve TA, et al. Prognosis, with evaluation of general biochemistry, of liver disease in lymphoedema cholestasis syndrome 1 (LCS1/Agenaes syndrome). *Scand J Gastroenterol* 2006;41:465-71.
119. Li D, Strong A, Shen KM, et al. De novo loss-of-function variants in X-linked MED12 are associated with Hardikar syndrome in females. *Genet Med* 2021;23:637-644.
120. Visapaa I, Fellman V, Vesa J, et al. GRACILE syndrome, a lethal metabolic disorder with iron overload, is caused by a point mutation in BCS1L. *Am J Hum Genet* 2002;71:863-76.
121. Devane J, Ott E, Olinger EG, et al. Progressive liver, kidney, and heart degeneration in children and adults affected by TULP3 mutations. *Am J Hum Genet* 2022;109:928-943.

122. Le C, Prasad AN, Rupa CA, et al. Infantile-Onset Multisystem Neurologic, Endocrine, and Pancreatic Disease: Case and Review. *Can J Neurol Sci* 2019;46:459-463.
123. Zeiad R, Ferren EC, Young DD, et al. A Novel Homozygous Missense Mutation in the YARS Gene: Expanding the Phenotype of YARS Multisystem Disease. *J Endocr Soc* 2021;5:bvaa196.
124. Schmuth M, Martinz V, Janecke AR, et al. Inherited ichthyoses/generalized Mendelian disorders of cornification. *Eur J Hum Genet* 2013;21:123-33.
125. Schneeberger PE, Nampoothiri S, Holling T, et al. Biallelic variants in VPS50 cause a neurodevelopmental disorder with neonatal cholestasis. *Brain* 2021;144:3036-3049.
126. Hecher L, Gorski-Alberts E, Begemann M, et al. Complex structural variation and nonsense variant in trans cause VPS50-related disorder. *J Med Genet* 2024;61:833-838.
127. Clement K, Dubern B, Mencarelli M, et al. Unexpected endocrine features and normal pigmentation in a young adult patient carrying a novel homozygous mutation in the POMC gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4955-62.
128. Esteve C, Francescatto L, Tan PL, et al. Loss-of-Function Mutations in UNC45A Cause a Syndrome Associating Cholestasis, Diarrhea, Impaired Hearing, and Bone Fragility. *Am J Hum Genet* 2018;102:364-374.
129. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:1.
130. Rhee ES, Kim YB, Lee S, et al. Novel ATP8B1 Gene Mutations in a Child with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 1. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2019;22:479-486.
131. Grammatikopoulos T, Sambrotta M, Strautnieks S, et al. Mutations in DCDC2 (doublecortin domain containing protein 2) in neonatal sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2016;65:1179-1187.
132. Azabdaftari A, Sczakiel HL, Danyel M, et al. Biallelic known and novel DCDC2 variants in cholestatic liver disease: Phenotype-genotype observations in four children. *Liver Int* 2023;43:1089-1095.
133. Shimozaawa N. Molecular and clinical aspects of peroxisomal diseases. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:193-7.
134. Hassan S, Hertel P. Overview of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clin Liver Dis* 2022;26:371-390.
135. Baker A, Kerkar N, Todorova L, et al. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019;43:20-36.
136. Jones-Hughes T, Campbell J, Crathorne L. Epidemiology and burden of progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:255.
137. Flores CD, Yu YR, Miloh TA, et al. Surgical outcomes in Alagille syndrome and PFIC: A single institution's 20-year experience. *J Pediatr Surg* 2018;53:976-979.
138. Malik H, Cheema H, Hashmi MA, et al. Frequency of hepato-biliary disorders in children presenting at the children's hospital & the institute of child health, lahore, a tertiary care referral center. *Pakistan Paediatric Journal* 2017;41:42-48.
139. Meena BL, Khanna R, Sharma CB, et al. Ductal paucity in childhood: spectrum, profile and outcome. *Hepatol Int.* 2017.
140. Alhebbi H, Alhafaf F, Alqahtani A, et al. Genetically confirmed familial cholestatic liver disorders in Saudi Arabia, a 22 years single center experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71:258.
141. Kamath BM, Chen Z, Romero R, et al. Quality of Life and Its Determinants in a Multicenter Cohort of Children with Alagille Syndrome. *J Pediatr* 2015;167:390-6.e3.
142. Fischler B, Papadogiannakis N, Nemeth A. Aetiological factors in neonatal cholestasis. *Acta Paediatr* 2001;90:88-92.
143. Ruth N, Gray Z, McKay Bounford K, et al. P1248 IDENTIFYING INCIDENCE OF INHERITED METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH INFANTILE LIVER DISEASE. *Journal of Hepatology* 2014;60:S505.
144. Bull LN, Ellmers R, Foskett P, et al. Cholestasis Due to USP53 Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021;72:667-673.
145. Stalke A, Sgodda M, Cantz T, et al. KIF12 Variants and Disturbed Hepatocyte Polarity in Children with a Phenotypic Spectrum of Cholestatic Liver Disease. *J Pediatr* 2022;240:284-291.e9.

146. Luan W, Hao CZ, Li JQ, et al. Biallelic loss-of-function ZFYVE19 mutations are associated with congenital hepatic fibrosis, sclerosing cholangiopathy and high-GGT cholestasis. *J Med Genet* 2021;58:514-525.
147. Gao E, Cheema H, Waheed N, et al. Organic Solute Transporter Alpha Deficiency: A Disorder With Cholestasis, Liver Fibrosis, and Congenital Diarrhea. *Hepatology* 2020;71:1879-1882.
148. Pan Q, Luo G, Qu J, et al. A homozygous R148W mutation in Semaphorin 7A causes progressive familial intrahepatic cholestasis. *EMBO Mol Med* 2021;13:e14563.
149. Dong C, Condat B, Picon-Coste M, et al. Low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: Prevalence, clinical features, and comorbidities. *JHEP Rep* 2021;3:100201.
150. van Mil SW, van der Woerd WL, van der Brugge G, et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11. *Gastroenterology* 2004;127:379-84.
151. Stindt J, Kluge S, Dröge C, et al. Bile salt export pump-reactive antibodies form a polyclonal, multi-inhibitory response in antibody-induced bile salt export pump deficiency. *Hepatology* 2016;63:524-37.
152. Reichert MC, Lammert F. ABCB4 Gene Aberrations in Human Liver Disease: An Evolving Spectrum. *Semin Liver Dis* 2018;38:299-307.
153. Benzimra J, Derhy S, Rosmorduc O, et al. Hepatobiliary anomalies associated with ABCB4/MDR3 deficiency in adults: a pictorial essay. *Insights Imaging* 2013;4:331-8.
154. Halawi A, Ibrahim N, Bitar R. Triggers of benign recurrent intrahepatic cholestasis and its pathophysiology: a review of literature. *Acta Gastroenterol Belg* 2021;84:477-486.
155. van der Woerd WL, van Mil SW, Stapelbroek JM, et al. Familial cholestasis: progressive familial intrahepatic cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:541-53.
156. Vitale G, Mattiaccio A, Conti A, et al. Genetics in Familial Intrahepatic Cholestasis: Clinical Patterns and Development of Liver and Biliary Cancers: A Review of the Literature. *Cancers (Basel)* 2022;14.
157. Pfister ED, Dröge C, Liebe R, et al. Extrahepatic manifestations of progressive familial intrahepatic cholestasis syndromes: Presentation of a case series and literature review. *Liver Int* 2022;42:1084-1096.
158. Zhou S, Hertel PM, Finegold MJ, et al. Hepatocellular carcinoma associated with tight-junction protein 2 deficiency. *Hepatology* 2015;62:1914-6.
159. van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. *J Hepatol* 2020;73:84-93.
160. Strautnieks SS, Byrne JA, Pawlikowska L, et al. Severe bile salt export pump deficiency: 82 different ABCB11 mutations in 109 families. *Gastroenterology* 2008;134:1203-14.
161. Felzen A, van Wessel DBE, Gonzales E, et al. Genotype-phenotype relationships of truncating mutations, p.E297G and p.D482G in bile salt export pump deficiency. *JHEP Rep* 2023;5:100626.
162. Hadžić N, Quaglia A, Portmann B, et al. Hepatocellular carcinoma in biliary atresia: King's College Hospital experience. *J Pediatr* 2011;159:617-22.e1.
163. Gudbjartsson DF, Helgason H, Gudjonsson SA, et al. Large-scale whole-genome sequencing of the Icelandic population. *Nat Genet* 2015;47:435-44.
164. de Vries E, Mazzetti M, Takkenberg B, et al. Carriers of ABCB4 gene variants show a mild clinical course, but impaired quality of life and limited risk for cholangiocarcinoma. *Liver Int* 2020;40:3042-3050.
165. Tougeron D, Fotsing G, Barbu V, et al. ABCB4/MDR3 gene mutations and cholangiocarcinomas. *J Hepatol* 2012;57:467-8.
166. Ali AH, Tabibian JH, Nasser-Ghods N, et al. Surveillance for hepatobiliary cancers in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2018;67:2338-2351.
167. Chen W, Cheung HYK, McMillan M, et al. The dynamics of indigenous epiphytic bacterial and fungal communities of barley grains through the commercial malting process in Western Canada. *Curr Res Food Sci* 2022;5:1352-1364.
168. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of cystic liver diseases. *J Hepatol* 2022;77:1083-1108.
169. Eaton JE, Welle CL, Bakhshi Z, et al. Early Cholangiocarcinoma Detection With Magnetic Resonance Imaging Versus Ultrasound in Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology* 2021;73:1868-1881.
170. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2022;77:761-806.

171. Villard C, Friis-Liby I, Rorsman F, et al. Prospective surveillance for cholangiocarcinoma in unselected individuals with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2023;78:604-613.
172. Fahrner R, Dennler SG, Inderbitzin D. Risk of malignancy in Caroli disease and syndrome: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2020;26:4718-4728.
173. Fard-Aghaie MH, Makridis G, Reese T, et al. The rate of cholangiocarcinoma in Caroli Disease A German multicenter study. *HPB (Oxford)* 2022;24:267-276.
174. Dixon PH, Sambrotta M, Chambers J, et al. An expanded role for heterozygous mutations of ABCB4, ABCB11, ATP8B1, ABCC2 and TJP2 in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Sci Rep* 2017;7:11823.
175. Dixon PH, van Mil SW, Chambers J, et al. Contribution of variant alleles of ABCB11 to susceptibility to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2009;58:537-44.
176. Wasmuth HE, Glantz A, Keppeler H, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. *Gut* 2007;56:265-70.
177. Dixon PH, Levine AP, Cebola I, et al. GWAS meta-analysis of intrahepatic cholestasis of pregnancy implicates multiple hepatic genes and regulatory elements. *Nat Commun* 2022;13:4840.
178. Vitale G, Gitto S, Vukotic R, et al. Familial intrahepatic cholestasis: New and wide perspectives. *Dig Liver Dis* 2019;51:922-933.
179. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, et al. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 1995;333:1369-73.
180. Walker KF, Chappell LC, Hague WM, et al. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;7:Cd000493.
181. Chappell LC, Bell JL, Smith A, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:849-860.
182. Marschall HU, Wagner M, Zollner G, et al. Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans. *Gastroenterology* 2005;129:476-85.
183. Geenes V, Chambers J, Khurana R, et al. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;189:59-63.
184. Girling J, Knight CL, Chappell L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Green-top Guideline No. 43 June 2022. *BJOG* 2022;129:e95-e114.
185. Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology* 2013;58:1385-91.
186. Wikström Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol* 2015;63:456-61.
187. Bull LN, van Eijk MJ, Pawlikowska L, et al. A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. *Nat Genet* 1998;18:219-24.
188. Müllenbach R, Bennett A, Tetlow N, et al. ATP8B1 mutations in British cases with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2005;54:829-34.
189. van Ooteghem NA, Klomp LW, van Berge-Henegouwen GP, et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis progressing to progressive familial intrahepatic cholestasis: low GGT cholestasis is a clinical continuum. *J Hepatol* 2002;36:439-43.
190. Klomp LW, Vargas JC, van Mil SW, et al. Characterization of mutations in ATP8B1 associated with hereditary cholestasis. *Hepatology* 2004;40:27-38.
191. Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 1998;20:233-8.
192. Gomez-Ospina N, Potter CJ, Xiao R, et al. Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Commun* 2016;7:10713.
193. Van Mil SW, Milona A, Dixon PH, et al. Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2007;133:507-16.
194. Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, et al. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease. *Nat Genet* 2014;46:326-8.
195. Gonzales E, Taylor SA, Davit-Spraul A, et al. MYO5B mutations cause cholestasis with normal serum gamma-glutamyl transferase activity in children without microvillous inclusion disease. *Hepatology* 2017;65:164-173.

196. Maddirevula S, Alhebhi H, Alqahtani A, et al. Identification of novel loci for pediatric cholestatic liver disease defined by KIF12, PPM1F, USP53, LSR, and WDR83OS pathogenic variants. *Genet Med* 2019;21:1164-1172.
197. de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:282-7.
198. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, et al. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999;353:210-1.
199. Rosmorduc O, Poupon R. Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:29.
200. Girard M, Bizet AA, Lachaux A, et al. DCDC2 Mutations Cause Neonatal Sclerosing Cholangitis. *Hum Mutat* 2016;37:1025-9.
201. Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet* 2021;398:1581-1592.
202. Ovchinsky N, Aumar M, Baker A, et al. Efficacy and safety of odevixibat in patients with Alagille syndrome (ASSERT): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024;9:632-645.
203. Miethke AG, Moukarzel A, Porta G, et al. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024;9:620-631.
204. Thompson RJ, Arnell H, Artan R, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:830-842.
205. Harpavat S, Hawthorne K, Setchell KDR, et al. Serum bile acids as a prognostic biomarker in biliary atresia following Kasai portoenterostomy. *Hepatology* 2023;77:862-873.
206. Karpen SJ, Kamath BM, Alexander JJ, et al. Use of a Comprehensive 66-Gene Cholestasis Sequencing Panel in 2171 Cholestatic Infants, Children, and Young Adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021;72:654-660.
207. Monies D, Abouelhoda M, AlSayed M, et al. The landscape of genetic diseases in Saudi Arabia based on the first 1000 diagnostic panels and exomes. *Hum Genet* 2017;136:921-939.
208. Shagrani M, Burkholder J, Broering D, et al. Genetic profiling of children with advanced cholestatic liver disease. *Clin Genet* 2017;92:52-61.
209. Yang Y, Zhang J, Li LT, et al. Whole-Genome Sequencing Reveals Large ATP8B1 Deletion/Duplications as Second Mutations Missed by Exome-Based Sequencing. *J Mol Diagn* 2021;23:1491-1499.
210. Zheng M, Hakim A, Konkwo C, et al. Advancing diagnosis and management of liver disease in adults through exome sequencing. *EBioMedicine* 2023;95:104747.
211. Dröge C, Bonus M, Baumann U, et al. Sequencing of FIC1, BSEP and MDR3 in a large cohort of patients with cholestasis revealed a high number of different genetic variants. *J Hepatol* 2017;67:1253-1264.
212. Shiau H, Guffey D, Loomes KM, et al. Biopsy Validated Study of Biomarkers for Liver Fibrosis and Transplant Prediction in Inherited Cholestasis. *Hepatol Commun* 2020;4:1516-1526.
213. Shneider BL, Goodrich NP, Ye W, et al. Nonfasted Liver Stiffness Correlates with Liver Disease Parameters and Portal Hypertension in Pediatric Cholestatic Liver Disease. *Hepatol Commun* 2020;4:1694-1707.
214. Smyk W, Weber SN, Hall R, et al. Genetic variant c.711A>T in the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 is associated with significant liver fibrosis. *J Physiol Pharmacol* 2020;71.
215. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol* 2021;75:659-689.
216. Liu Y, Peng C, Wang K, et al. The utility of shear wave elastography and serum biomarkers for diagnosing biliary atresia and predicting clinical outcomes. *Eur J Pediatr* 2022;181:73-82.
217. Wu JF, Lee CS, Lin WH, et al. Transient elastography is useful in diagnosing biliary atresia and predicting prognosis after hepatportoenterostomy. *Hepatology* 2018;68:616-624.
218. Gunda ST, Chambara N, Chen XF, et al. Diagnostic Efficacy of Advanced Ultrasonography Imaging Techniques in Infants with Biliary Atresia (BA): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Children (Basel)* 2022;9.
219. Marcos Carrasco N, López Jerez A, Garrido E, et al. Estimation of liver fibrosis using elastography in cholestatic diseases: systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2023.

220. Goertz RS, GaBmann L, Strobel D, et al. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography in Autoimmune and Cholestatic Liver Diseases. *Ann Hepatol* 2019;18:23-29.
221. Kovač JD, Daković M, Stanisavljević D, et al. Diffusion-weighted MRI versus transient elastography in quantification of liver fibrosis in patients with chronic cholestatic liver diseases. *Eur J Radiol* 2012;81:2500-6.
222. von Bandemer S, Salewski K, Schwanitz R. Integrative Versorgungskonzepte bei seltenen Erkrankungen: Der Ansatz von Shared Care. *F O R S C H U N G A K T U E L L* 2010;03/2010.
223. Frank M, Eidt-Koch D, Aumann I, et al. Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2014;57:1216-1223.
224. Bernts LHP, Jones DEJ, Kaatee MM, et al. Position statement on access to care in rare liver diseases: advancements of the European reference network (ERN) RARE-LIVER. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:169.
225. van Wessel DBE, Gonzales E, Hansen BE, et al. Defining the natural history of rare genetic liver diseases: Lessons learned from the NAPPED initiative. *Eur J Med Genet* 2021;64:104245.
226. McKiernan P, Bernabeu JQ, Girard M, et al. Opinion paper on the diagnosis and treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis. *JHEP Rep* 2024;6:100949.
227. Davenport M, Puricelli V, Farrant P, et al. The outcome of the older (> or =100 days) infant with biliary atresia. *J. Pediatr. Surg* 2004;39:575-581.
228. Vonlanthen R, Lodge P, Barkun JS, et al. Toward a Consensus on Centralization in Surgery. *Ann Surg* 2018;268:712-724.
229. Hukkinen M, Kerola A, Lohi J, et al. Treatment Policy and Liver Histopathology Predict Biliary Atresia Outcomes: Results after National Centralization and Protocol Biopsies. *J Am Coll Surg* 2018;226:46-57 e1.
230. Madadi-Sanjani O, Fortmann D, Rolle U, et al. Centralization of Biliary Atresia: Has Germany Learned Its Lessons? *Eur J Pediatr Surg* 2022;32:233-239.
231. Mouzaki M, Bronsky J, Gupte G, et al. Nutrition Support of Children With Chronic Liver Diseases: A Joint Position Paper of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;69:498-511.
232. Mascarenhas MR, Zemel B, Stallings VA. Nutritional assessment in pediatrics. *Nutrition* 1998;14:105-15.
233. Stephens K, Escobar A, Jennison EN, et al. Evaluating Mid-Upper Arm Circumference Z-Score as a Determinant of Nutrition Status. *Nutr Clin Pract* 2018;33:124-132.
234. Groethues D, Engelhardt H, Genzel-Boroviczeny O, et al. S2k-Leitlinie: Cholestase im Neugeborenenalter, , 2021.
235. Zamberlan P, Leone C, Tannuri U, et al. Nutritional risk and anthropometric evaluation in pediatric liver transplantation. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67:1387-92.
236. Sharma P, Rauf A, Matin A, et al. Handgrip Strength as an Important Bed Side Tool to Assess Malnutrition in Patient with Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol* 2017;7:16-22.
237. Hager-Ross C, Rosblad B. Norms for grip strength in children aged 4-16 years. *Acta Paediatr* 2002;91:617-25.
238. Lai JC, Feng S, Terrault NA, et al. Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates. *Am J Transplant* 2014;14:1870-9.
239. Sinclair M, Poltavskiy E, Dodge JL, et al. Frailty is independently associated with increased hospitalisation days in patients on the liver transplant waitlist. *World J Gastroenterol* 2017;23:899-905.
240. Tapper EB, Finkelstein D, Mittleman MA, et al. Standard assessments of frailty are validated predictors of mortality in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2015;62:584-90.
241. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, et al. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2017;66:564-574.
242. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019;70:172-193.
243. Carey EJ, Lai JC, Wang CW, et al. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2017;23:625-633.

244. Lurz E, Patel H, Frimpong RG, et al. Sarcopenia in Children With End-Stage Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:222-226.
245. Mangus RS, Bush WJ, Miller C, et al. Severe Sarcopenia and Increased Fat Stores in Pediatric Patients With Liver, Kidney, or Intestine Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:579-583.
246. Pawlowska J. The importance of nutrition for pediatric liver transplant patients. *Clin Exp Hepatol* 2016;2:105-108.
247. Moukarzel AA, Najm I, Vargas J, et al. Effect of nutritional status on outcome of orthotopic liver transplantation in pediatric patients. *Transplant. Proc* 1990;22:1560-1563.
248. Baker A, Stevenson R, Dhawan A, et al. Guidelines for nutritional care for infants with cholestatic liver disease before liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2007;11:825-34.
249. Venkat VL, Shneider BL, Magee JC, et al. Total serum bilirubin predicts fat-soluble vitamin deficiency better than serum bile acids in infants with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:702-7.
250. Degrassi I, Leonardi I, Di Profio E, et al. Fat-Soluble Vitamins Deficiency in Pediatric Cholestasis: A Scoping Review. *Nutrients* 2023;15.
251. Sagel SD, Sontag MK, Anthony MM, et al. Effect of an antioxidant-rich multivitamin supplement in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011;10:31-6.
252. Sokol RJ, Stall C. Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr* 1990;52:203-8.
253. Loomes KM, Spino C, Goodrich NP, et al. Bone Density in Children With Chronic Liver Disease Correlates With Growth and Cholestasis. *Hepatology* 2019;69:245-257.
254. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-172.
255. Hogler W, Baumann U, Kelly D. Endocrine and bone metabolic complications in chronic liver disease and after liver transplantation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:313-21.
256. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, et al. Special report on the 2007 adult and pediatric Position Development Conferences of the International Society for Clinical Densitometry. *Osteoporos. Int* 2008;19:1369-1378.
257. Guanabens N, Monegal A, Cerda D, et al. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2013;58:2070-8.
258. Cryer B, Bauer DC. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence? *Mayo Clin Proc* 2002;77:1031-43.
259. e.V. DO. S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr: AWMF, 2023.
260. Kamath BM, Abetz-Webb L, Kennedy C, et al. Development of a Novel Tool to Assess the Impact of Itching in Pediatric Cholestasis. *Patient* 2018;11:69-82.
261. Beuers U, Wolters F, Oude Elferink RPJ. Mechanisms of pruritus in cholestasis: understanding and treating the itch. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023;20:26-36.
262. Düll MM, Kremer AE. Newer Approaches to the Management of Pruritus in Cholestatic Liver Disease. *Current Hepatology Reports* 2020;19:86-95.
263. Kremer AE, Martens JJ, Kulik W, et al. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology* 2010;139:1008-18, 1018 e1.
264. Ghent CN, Bloomer JR, Klatskin G. Elevations in skin tissue levels of bile acids in human cholestasis: relation to serum levels and topuritus. *Gastroenterology* 1977;73:1125-30.
265. Vaz FM, Paulusma CC, Huidekoper H, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide (SLC10A1) deficiency: conjugated hypercholanemia without a clear clinical phenotype. *Hepatology* 2015;61:260-7.
266. Van Herpe F, Waterham HR, Adams CJ, et al. NTCP deficiency and persistently raised bile salts: an adult case. *J Inherit Metab Dis* 2017;40:313-315.
267. Dong C, Zhang BP, Wang H, et al. Clinical and histopathologic features of sodium taurocholate cotransporting polypeptide deficiency in pediatric patients. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e17305.
268. Zou TT, Zhu Y, Wan CM, et al. Clinical features of sodium-taurocholate cotransporting polypeptide deficiency in pediatric patients: case series and literature review. *Transl Pediatr* 2021;10:1045-1054.

269. Benesch MG, Zhao YY, Curtis JM, et al. Regulation of autotaxin expression and secretion by lysophosphatidate and sphingosine 1-phosphate. *J Lipid Res* 2015;56:1134-44.
270. Chen Y, Wang ZL, Yeo M, et al. Epithelia-Sensory Neuron Cross Talk Underlies Cholestatic Itch Induced by Lysophosphatidylcholine. *Gastroenterology* 2021;161:301-317 e16.
271. Kronsten V, Fitzpatrick E, Baker A. Management of cholestatic pruritus in paediatric patients with alagille syndrome: the King's College Hospital experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:149-54.
272. Cynamon HA, Andres JM, lafrate RP. Rifampin relieves pruritus in children with cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1990;98:1013-6.
273. Wolfhagen FH, Sternieri E, Hop WC, et al. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997;113:1264-9.
274. Ekinci S, Karnak I, Gurakan F, et al. Partial external biliary diversion for the treatment of intractable pruritus in children with progressive familial intrahepatic cholestasis: report of two cases. *Surg Today* 2008;38:726-30.
275. Gauderer MW, Boyle JT. Cholecystoappendicostomy in a child with Alagille syndrome. *J Pediatr Surg* 1997;32:166-7.
276. Bustorff-Silva J, Sbraggia Neto L, Olimpio H, et al. Partial internal biliary diversion through a cholecystojejunocolonic anastomosis--a novel surgical approach for patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: a preliminary report. *J Pediatr Surg* 2007;42:1337-40.
277. Lemoine C, Superina R. Surgical diversion of enterohepatic circulation in pediatric cholestasis. *Semin Pediatr Surg* 2020;29:150946.
278. Gunaydin M, Tander B, Demirel D, et al. Different techniques for biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg* 2016;51:386-9.
279. Clifton MS, Romero R, Ricketts RR. Button cholecystostomy for management of progressive familial intrahepatic cholestasis syndromes. *J Pediatr Surg* 2011;46:304-7.
280. Schukfeh N, Gerner P, Paul A, et al. Laparoscopic button cholecystostomy for progressive familial intrahepatic cholestasis in two children. *Eur J Pediatr Surg* 2014;24:433-6.
281. Liu T, Wang RX, Han J, et al. Changes in plasma bile acid profiles after partial internal biliary diversion in PFIC2 patients. *Ann Transl Med* 2020;8:185.
282. Jannone G, Stephenne X, Scheers I, et al. Nasobiliary drainage prior to surgical biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis type II. *Eur J Pediatr* 2020;179:1547-1552.
283. Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW, et al. Nasobiliary drainage induces long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 2006;43:51-53.
284. Hegade VS, Krawczyk M, Kremer AE, et al. The safety and efficacy of nasobiliary drainage in the treatment of refractory cholestatic pruritus: a multicentre European study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:294-302.
285. Arnell H, Bergdahl S, Papadogiannakis N, et al. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg* 2008;43:1312-20.
286. Bjornland K, Hukkinen M, Gatzinsky V, et al. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. *Eur J Pediatr Surg* 2021;31:341-346.
287. Bull LN, Pawlikowska L, Strautnieks S, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. *Hepatol Commun* 2018;2:515-528.
288. Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, et al. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. *Hepatology* 2010;51:1645-55.
289. Diao M, Li L, Zhang JS, et al. Laparoscopic cholecystocolostomy: a novel surgical approach for the treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Ann Surg* 2013;258:1028-33.
290. Emerick KM, Elias MS, Melin-Aldana H, et al. Bile composition in Alagille Syndrome and PFIC patients having Partial External Biliary Diversion. *BMC Gastroenterol* 2008;8:47.
291. Emond JC, Whittington PF. Selective surgical management of progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler's disease). *J Pediatr Surg* 1995;30:1635-41.
292. Englert C, Grabhorn E, Richter A, et al. Liver transplantation in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Transplantation* 2007;84:1361-3.

293. Erginel B, Soysal FG, Durmaz O, et al. Long-term outcomes of six patients after partial internal biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg* 2018;53:468-471.
294. Foroutan HR, Bahador A, Ghanim SM, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. *Pediatr Surg Int* 2020;36:603-610.
295. Halaweish I, Chwals WJ. Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg* 2010;45:934-7.
296. Jankowska I, Czubkowski P, Wierzbicka A, et al. Influence of Partial External Biliary Diversion on the Lipid Profile in Children with PFIC. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016.
297. Lemoine C, Bhardwaj T, Bass LM, et al. Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg* 2017;52:268-272.
298. Melter M, Rodeck B, Kardorff R, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3522-8.
299. Ng VL, Ryckman FC, Porta G, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for intractable pruritus in patients with intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:152-6.
300. Ramachandran P, Shanmugam NP, Sinani SA, et al. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. *Pediatr Surg Int* 2014;30:1045-9.
301. Schukfeh N, Metzelder ML, Petersen C, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg* 2012;47:501-5.
302. Wang KS, Tiao G, Bass LM, et al. Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis. *Hepatology* 2017;65:1645-1654.
303. Wassman S, Pfister ED, Kuebler JF, et al. Quality of Life in Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: No Difference Between Post-liver Transplantation and Post-partial External Biliary Diversion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67:643-648.
304. Whittington PF, Freese DK, Alonso EM, et al. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:134-41.
305. Yang H, Porte RJ, Verkade HJ, et al. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr* 2009;49:216-221.
306. Chazouilleres O, Potier P, Bouzbib C, et al. Non-invasive diagnosis and follow-up of primary sclerosing cholangitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022;46:101775.
307. Galina P, Alexopoulou E, Mentessidou A, et al. Diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography in detecting hepatic fibrosis in children with autoimmune hepatitis, biliary atresia and other chronic liver diseases. *Pediatr Radiol* 2021;51:1358-1368.
308. Leung DH, Devaraj S, Goodrich NP, et al. Serum biomarkers correlated with liver stiffness assessed in a multicenter study of pediatric cholestatic liver disease. *Hepatology* 2023;77:530-545.
309. Muntaha HST, Munir M, Sajid SH, et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2022;11.
310. Baumann U, Sturm E, Lacaille F, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021;45:101751.
311. Kamath BM, Goldstein A, Howard R, et al. Maralixibat Treatment Response in Alagille Syndrome is Associated with Improved Health-Related Quality of Life. *J Pediatr* 2023;252:68-75 e5.
312. Ovchinsky N, Aumar M, Baker A, et al. Efficacy and Safety of Odevixibat in Patients With Alagille Syndrome: Results From ASSERT, a Phase 3, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2024.
313. Hansen BE, Vandriel SM, Vig P, et al. Event-free survival of maralixibat-treated patients with Alagille syndrome compared to a real-world cohort from GALA. *Hepatology* 2024;79:1279-1292.
314. Arnon R, Annunziato R, Miloh T, et al. Orthotopic liver transplantation for children with Alagille syndrome. *Pediatr Transplant* 2010;14:622-8.

315. Gurkan A, Emre S, Fishbein TM, et al. Unsuspected bile duct paucity in donors for living-related liver transplantation: two case reports. *Transplantation* 1999;67:416-418.
316. Kasahara M, Hong JC, Dhawan A. Evaluation of living donors for hereditary liver disease (siblings, heterozygotes). *J Hepatol* 2023;78:1147-1156.
317. Kasahara M, Kiuchi T, Inomata Y, et al. Living-related liver transplantation for Alagille syndrome. *Transplantation* 2003;75:2147-50.
318. Loomes KM, Squires RH, Kelly D, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study. *Hepatol Commun* 2022;6:2379-2390.
319. Thompson RJ, Artan R, Baumann U, et al. Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis. *JHEP Rep* 2023;5:100782.
320. Hansen B, Valcheva V, Yu Q, et al. P1 Analysis of long-term treatment effects of odevixibat on clinical outcomes in children with progressive familial intrahepatic cholestasis in odevixibat clinical studies vs external controls from the NAPPED database. *Gut* 2023;72:A13-A13.
321. Pinon M, Kamath BM. What's new in pediatric genetic cholestatic liver disease: advances in etiology, diagnostics and therapeutic approaches. *Curr Opin Pediatr* 2024;36:524-536.
322. Bolia R, Goel AD, Sharma V, et al. Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2022;16:163-172.
323. Li Q, Chong C, Sun R, et al. Long-term outcome following cholecystocolostomy in 41 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Pediatr Surg Int* 2021;37:723-730.
324. van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, et al. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. *Hepatology* 2021;74:892-906.
325. Slavetinsky C, Sturm E. Odevixibat and partial external biliary diversion showed equal improvement of cholestasis in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis. *BMJ Case Rep* 2020;13.
326. van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. *J Hepatol* 2020;73:84-93.
327. Nicastro E, Stephenne X, Smets F, et al. Recovery of graft steatosis and protein-losing enteropathy after biliary diversion in a PFIC 1 liver transplanted child. *Pediatr Transplant* 2012;16:E177-82.
328. Kavallar AM, Messner F, Scheidl S, et al. Internal Ileal Diversion as Treatment for Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 1-Associated Graft Inflammation and Steatosis after Liver Transplantation. *Children (Basel)* 2022;9.
329. Miyagawa-Hayashino A, Egawa H, Yorifuji T, et al. Allograft steatohepatitis in progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 after living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:610-8.
330. Felzen A, van Wessel DBE, Gonzales E, et al. Genotype-phenotype relationships of truncating mutations, p.E297G and p.D482G in bile salt export pump deficiency. *JHEP Rep* 2023;5:100626.
331. Bylvay F. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS Bylvay 200 Mikrogramm/- 400 Mikrogramm/ - 600 Mikrogramm/- 1 200 Mikrogramm Hartkapseln, 2022.
332. Kavallar AM, Mayerhofer C, Aldrian D, et al. Management and outcomes after liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Commun* 2023;7.
333. Colombo C, Vajro P, Degiorgio D, et al. Clinical features and genotype-phenotype correlations in children with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 related to ABCB4 mutations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:73-83.
334. Jacquemin E, Hermans D, Myara A, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1997;25:519-23.
335. Al-Hussaini A, Lone K, Bashir MS, et al. ATP8B1, ABCB11, and ABCB4 Genes Defects: Novel Mutations Associated with Cholestasis with Different Phenotypes and Outcomes. *J Pediatr* 2021;236:113-123 e2.
336. Chen R, Yang FX, Tan YF, et al. Clinical and genetic characterization of pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 (PFIC3): identification of 14 novel ABCB4 variants and review of the literatures. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17:445.

337. Frider B, Castillo A, Gordo-Gilart R, et al. Reversal of advanced fibrosis after long-term ursodeoxycholic acid therapy in a patient with residual expression of MDR3. *Ann Hepatol* 2015;14:745-51.
338. Gonzales E, Gardin A, Almes M, et al. Outcomes of 38 patients with PFIC3: Impact of genotype and of response to ursodeoxycholic acid therapy. *JHEP Rep* 2023;5:100844.
339. Gille N, Karila-Cohen P, Goujon G, et al. Low phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: A rare cause of acute pancreatitis that should not be neglected. *World J Hepatol* 2020;12:312-322.
340. Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology* 2001;120:1459-67.
341. Huang L, Li S, Chen J, et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid in children with cholestasis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2023;18:e0280691.
342. Poupon R, Rosmorduc O, Boelle PY, et al. Genotype-phenotype relationships in the low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: a study of 156 consecutive patients. *Hepatology* 2013;58:1105-10.
343. Stattermayer AF, Halilbasic E, Wrba F, et al. Variants in ABCB4 (MDR3) across the spectrum of cholestatic liver diseases in adults. *J Hepatol* 2020;73:651-663.
344. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, et al. The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: pathophysiology and clinical aspects. *Semin Liver Dis* 2010;30:134-46.
345. Zampaglione L, Rougemont AL, Rubbia-Brandt L, et al. Variable Intrafamilial Expression of ABCB4 Disease. *ACG Case Rep J* 2023;10:e01113.
346. Goubran M, Aderibigbe A, Jacquemin E, et al. Case report: progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 with compound heterozygous ABCB4 variants diagnosed 15 years after liver transplantation. *BMC Med Genet* 2020;21:238.
347. Geuken E, Visser D, Kuipers F, et al. Rapid increase of bile salt secretion is associated with bile duct injury after human liver transplantation. *J Hepatol* 2004;41:1017-25.
348. Pape L, Ernst G. Health care transition from pediatric to adult care: an evidence-based guideline. *Eur J Pediatr* 2022;181:1951-1958.
349. Mütter S, Oldhafer M, Siegmund B. [Transition medicine-structural solutions]. *Internist (Berl)* 2018;59:1128-1132.
350. Vajro P, Fischler B, Burra P, et al. The Health Care Transition of Youth With Liver Disease Into the Adult Health System: Position Paper From ESPGHAN and EASL. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:976-990.
351. Sagar N, Leithead JA, Lloyd C, et al. Pediatric Liver Transplant Recipients Who Undergo Transfer to the Adult Healthcare Service Have Good Long-Term Outcomes. *Am J Transplant* 2015;15:1864-73.

Versionsnummer:	3.0
Erstveröffentlichung:	02/2017
Letzte inhaltliche Überarbeitung:	31.10.2025
Nächste Überprüfung geplant:	30.10.2030

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online