

**Diplomarbeit**

**Chronisch entzündliche Darmerkrankungen mit Overlap Primär  
sklerosierende Cholangitis im Kindes- und Jugendalter**

**Literaturrecherche mit retrospektiver Patient\*innenanalyse an  
einem international zertifizierten Weiterbildungszentrum für  
Pädiatrische Gastroenterologie**

eingereicht von

**Elisabeth Aspalter**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

unter der Anleitung von

**Ao. Univ. Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. Almuthe Christine Hauer**

**Univ. FA Dr. med. univ. Dr. scient. med. Benno Kohlmaier**

Graz, November 2023

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, November 2023*

*Elisabeth Aspalter eh.*

## Danksagung

Ich möchte Frau Ao. Univ. Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Almuthe Hauer meinen herzlichen Dank aussprechen. Ihre Vorschläge zur inhaltlichen Gestaltung, ihr konstruktives Feedback und ihre gewissenhafte Art bei der Korrektur haben einen großen Teil zur Qualität dieser Arbeit beigetragen und mich überdies fachlich und wissenschaftlich Vieles gelehrt.

Ein herzlicher Dank gebührt auch Univ. FA Dr. med. univ. Dr. scient. med. Benno Kohlmaier, der mir zu jeder Zeit zur Stelle stand und mich durch die gesamte Diplomarbeit mit seiner zuverlässigen, hilfsbereiten und ermutigenden Art begleitet hat. Für die Betreuung dieser Arbeit hätte mich niemand besser unterstützen können. Vielen Dank!

Auch bei meiner Familie und meinen Freunden möchte ich mich bedanken, die mich während des gesamten Studiums begleitet und unterstützt haben und stets an mich geglaubt haben. Ein ganz besonderer Dank richtet sich dabei an Dich, Sophie. Du warst seit der Schulzeit stets an meiner Seite, warst mein Beweggrund, nach Graz zu ziehen und Medizin zu studieren. Ich möchte Dir danken, dass Du mein Leben auf so positive Art und Weise beeinflusst und mit deiner sonnigen Art bereichert hast. Ich möchte Dir danken, dass du immer da warst und mir die beste Freundin warst, die man sich wünschen kann.

## Zusammenfassung

*Einleitung.* Die Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine seltene, progressive Erkrankung der intra- und extrahepatischen Gallengänge, mit einer Prävalenz von ca. 2% bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und einem Erkrankungsgipfel in der vierten Lebensdekade. In Hinblick auf die zunehmenden Inzidenzen, nun auch im Kindes- und Jugendalter, war das Ziel dieser Arbeit, das gemeinsame Auftreten beider Krankheitsbilder in der pädiatrischen Altersgruppe zu beschreiben.

*Methoden.* Neben einer umfassenden Literaturrecherche erfolgte die retrospektive Datenanalyse aller Kinder und Jugendlichen (Alter 0-18 Jahre), die von 2003-2020 aufgrund einer CED an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz betreut und zusätzlich mit PSC diagnostiziert und/oder behandelt wurden.

*Ergebnisse.* Im genannten Zeitraum wurde bei acht Kindern und Jugendlichen eine PSC diagnostiziert (männlich:weiblich = 6:2), mit einem mittleren Alter bei PSC-Diagnose von 10,7 Jahren, wobei das jüngste Kind 3,3 Jahre alt war. Drei Patient\*innen hatten einen Morbus Crohn und fünf eine Colitis ulcerosa, mit einem mittleren Alter von 10,2 Jahren bei CED-Diagnose. Die mediane Zeitspanne zwischen beiden Diagnosen betrug einen Monat. Fast alle Kinder wurden aufgrund CED-assoziiertes Beschwerden vorstellig, Symptome der PSC waren selten, jedoch hatten alle Kinder laborchemische Hinweise für das Vorliegen der PSC. Die Befunde der Cholangiographie waren oftmals unspezifisch, sodass bei drei Kindern eine Leberbiopsie zur Diagnosestellung notwendig war. Die Hälfte der Kinder hatte keine PSC-spezifischen Symptome, vier Kinder erlitten zumindest einmalig eine Cholangitis. Bei zwei Kindern traten rezidivierend Krankheitskomplikationen auf, woraufhin sie schließlich 12,4 bzw. 9,7 Jahre nach PSC-Diagnose eine Lebertransplantation benötigten.

*Schlussfolgerung.* Die PSC kann bereits in den ersten Lebensjahren auftreten. Hinweisend sind cholestatische Laborveränderungen, häufig bei klinisch sonst asymptomatischen CED-Patient\*innen. Bei unseren Patient\*innen zeigte sich die Cholangiographie meist unspezifisch, weshalb gelegentlich eine Leberbiopsie zur Diagnosesicherung benötigt wurde. Beim gemeinsamen Auftreten beider Krankheiten manifestierte sich bei unseren Patient\*innen die CED früher als in der

Literatur beschrieben und häufig mit eher mildem klinischem Verlauf. Nichtsdestotrotz ergab die Analyse unserer Patient\*innen eine ähnliche Transplantationsrate wie bei Erwachsenen und verdeutlicht die enorme Last der Erkrankung.

## **Abstract**

*Background.* Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a rare, progressive disease of the intra- and extrahepatic bile ducts, with a prevalence of approximately 2% in patients with inflammatory bowel disease (IBD). Its peak onset is in the fourth decade of life, however, the incidence of PSC in children and adolescents is rising. The aim of this study was to describe the clinical course of the co-occurrence of PSC and IBD in paediatric patients.

*Methods.* The study consisted of a comprehensive review of current literature and a retrospective data analysis of all children and adolescents (aged 0 to 18) who had been treated for IBD and who had also been diagnosed with and/or treated for PSC at the Department of Paediatrics and Adolescent Medicine at the University Hospital Graz between 2003 and 2020.

*Results.* In the specified period, eight children and adolescents (male:female = 6:2) were diagnosed with PSC. The mean age at diagnosis was 10.7 years, with the youngest child aged 3.3 years. Three patients had Crohn's disease and five Ulcerative colitis, with a mean age at diagnosis of 10.2 years. The median time between the diagnosis of IBD and that of PSC was one month. Initially, almost all children presented with symptoms associated with IBD. PSC-related symptoms were rare; however, all patients showed laboratory changes indicative of PSC. Since cholangiographic findings were often unspecific, in three children a liver biopsy was required for diagnosis. Half of the patients did not have PSC-specific symptoms, while four children had cholangitis at least once. Two children had recurrent PSC complications, leading to liver transplantation 12.4 and 9.7 years after the PSC diagnosis.

*Conclusion.* PSC manifests as early as in the first years of life. Indications are laboratory changes of a cholestatic pattern, in often clinically asymptomatic IBD patients. Our patients showed unspecific cholangiographic findings, and therefore in some cases a liver biopsy was required for diagnosis. When IBD and PSC co-occurred, IBD manifested earlier than described in the literature, often with a milder clinical course. Nevertheless, in our patients transplantation rate was similar to that of adults, illustrating the enormous burden of the disease.

## **Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen**

Die vorliegende Diplomarbeit wurde bereits im Rahmen eines Posterwalks bei der 61. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ) in Leoben präsentiert. Der Abstract wurde in der online-Ausgabe der Monatsschrift Kinderheilkunde veröffentlicht (1).

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen .....	1
1.1.1. Epidemiologie .....	1
1.1.2. Ätiologie und Pathogenese .....	2
1.1.3. Entitäten .....	4
1.1.4. Symptome .....	8
1.1.5. Diagnostik .....	9
1.1.6. Therapie .....	14
1.2. Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) .....	19
1.2.1. Epidemiologie .....	19
1.2.2. Ätiologie und Pathogenese .....	20
1.2.3. Symptome .....	22
1.2.4. Diagnostik .....	22
1.2.5. Therapie .....	24
2. Material und Methoden .....	28
2.1. Literaturrecherche .....	28
2.2. Patient*innenauswahl .....	28
2.3. Datenerhebung .....	28
2.4. Datenauswertung .....	28
2.5. Ethikvotum .....	29
3. Ergebnisse – Resultate .....	30
3.1. Patient*innencharakteristika .....	30
3.2. Symptome .....	30
3.3. Laborveränderungen .....	31
3.4. Initiale Befunde .....	32
3.5. Medikamentöse Therapie .....	34
3.6. Komplikationen im Krankheitsverlauf .....	34
3.7. Einzelbeschreibung der Patient*innen .....	35
4. Diskussion .....	51
5. Literaturverzeichnis .....	61

## Abkürzungsverzeichnis

5-ASA	5-Aminosalizylsäure
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCA	Anti-Neutrophile-cytoplasmatische Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
ASCA	Anti-Saccharomyces-cerevisiae Antikörper
AST	Aspartat-Aminotransferase
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BSG-1h	Blutsenkungsgeschwindigkeit nach einer Stunde
C.	Colon
c-ANCA	zytoplasmatische ANCA
CCA	Cholangiokarzinom
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CED-PSC	CED mit PSC
CED-U	Unklassifizierte chronisch entzündliche Darmerkrankung
CRC	kolorektales Karzinom
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis ulcerosa
D.	Ductus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
EEN	Exklusiv enterale Ernährung
EIM	Extraintestinale Manifestationen
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
FXR	Farnesoid-X-Rezeptor
GGT	Gammaglutamyltransferase
GPBAR-1	G-protein-coupled bile acid Rezeptor

GPGE	Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
HDI	Human-Development-Index
HLA	Humane-Leukozyten-Antigene
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
INF	Interferon
IQR	Interquartilsabstand
J.	Jahre
LTX	Lebertransplantation
m.	männlich
MadCAM	Mucosal-addressin-cell-adhesion-molecule
MC	Morbus Crohn
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
n. d.	nicht durchgeführt
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
ÖGKJ	Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde
OVT	orale Vancomycin-Therapie
P.	Patient*in
p-ANCA	perinukleäre ANCA
PCDAI	Pediatric Crohn's Disease Activity Index
PPARs	Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren
pr3-ANCA	Anti-Proteinase-3-Antikörper
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PUCAI	Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
rPSC	rekurrente PSC
SMA	Smooth-muscle-Antikörper

TGR5	Takeda G protein-coupled receptor-5
T <sub>H</sub>	T-Helfer-Zellen
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
TPMT	Thiopurin-S-Methyltransferase
u. a.	unter anderem
u. z.	und zwar
U/L	Units/Liter
UDCA	Ursodeoxycholsäure
V. a.	Verdacht auf
vgl.	vergleiche
w.	weiblich
x-ANCA	atypische p-ANCA

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1, Alter bei CED- und PSC-Diagnose. ....	30
Abbildung 2, Beschwerden bei klinischer Erstvorstellung. ....	31
Abbildung 3, P. 1. Laborverlauf ab klinischer Erstvorstellung. ....	37
Abbildung 4, P. 2. Laborverlauf ab erneuter klinischer Vorstellung bis LTX. ....	39
Abbildung 5, P. 3. Laborverlauf ab klinischer Erstvorstellung bis LTX. ....	41
Abbildung 6, P. 4. Laborverlauf ab klinischer Erstvorstellung. ....	43
Abbildung 7, P. 5. Laborverlauf ab klinischer Erstvorstellung. ....	45
Abbildung 8, P. 6. Laborverlauf ab Übernahme von auswärtigem Krankenhaus. ....	47
Abbildung 9, P. 7. Laborverlauf ab klinischer Erstvorstellung. ....	48
Abbildung 10, P. 8. Laborverlauf ab klinischer Erstvorstellung. ....	50

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1, Laborparameter. ....	32
Tabelle 2, Autoantikörper. ....	32
Tabelle 3, Initiales endoskopisches Verteilungsmuster (CED). ....	33
Tabelle 4, Initiale pathologische Befunde. ....	34
Tabelle 5, CED- und PSC-assoziierte Komplikationen. ....	35

# 1. Einleitung

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) stellen ein globales Gesundheitsproblem dar. Sie können bereits im Kindesalter auftreten, verlaufen chronisch und weisen ein charakteristisches entzündliches Verhalten auf. Selten, jedoch mit dem Krankheitsbild der CED assoziiert, ist die Primär sklerosierende Cholangitis (PSC). Dabei handelt es sich um ein entzündliches, chronisch progressives Krankheitsbild, betroffen sind intra- und extrahepatische Gallengänge. Im Rahmen dieser Diplomarbeit wird der aktuelle Wissensstand zu den Krankheitsbildern CED, PSC sowie dem gemeinsamen Auftreten von CED mit PSC erarbeitet. Insbesondere werden die Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen berücksichtigt. Im speziellen Teil der Arbeit erfolgt eine retrospektive Analyse zum Krankheitsbild „Chronisch entzündliche Darmerkrankung mit Overlap Primär sklerosierende Cholangitis“ bei Kindern und Jugendlichen, die am international zertifizierten Weiterbildungszentrum für Pädiatrische Gastroenterologie an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz betreut wurden.

## 1.1. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind gekennzeichnet durch ihren chronisch-rezidivierenden Verlauf. Sie werden je nach Verteilungsmuster im Gastrointestinaltrakt und dem histologischen Befund in Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) eingeteilt, oder als unklassifizierte CED (CED-U) bezeichnet (2,3).

### 1.1.1. Epidemiologie

Weltweit variieren die Inzidenzen für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa je nach geographischer Lage stark. Generell treten CED gehäuft in Europa und Nordamerika auf. Ein Nord-Süd-Gefälle wird beobachtet, skandinavische Länder und Canada weisen die höchsten Inzidenzen auf. Über die letzten Jahrzehnte stiegen die Inzidenzraten in den westlichen Ländern stetig. Während in diesen die Inzidenzraten nun langsam abflachen, steigen in Kontinenten mit bisher niedrigerem Erkrankungsaufreten wie Asien, Afrika und Südamerika die Inzidenzen. Somit werden CED zu einem globalen Gesundheitsproblem (4,5).

Eine Vergleichsstudie mit dem Ziel, weltweite Zahlen für das Auftreten von CED im Kindesalter zu ermitteln, gibt für Europa Inzidenzen von 0,1-23 für CED, 0,1-15 für CU, 0,2-12,3 für MC und 0,2-3,6 für CED-U pro 100 000 Personenjahre an (6). Für die Steiermark wurden in den Jahren 1997-2007 die jährlichen CED-Inzidenzen erhoben. Durchschnittlich betrug die jährliche MC-Inzidenz 6,7 (95% CI 6,2-7,1) und die CU-Inzidenz 4,8 (95% CI 4,5-5,2) pro 100 000 Einwohner. Über den Zeitraum der Studie wurde bereits eine statistisch signifikante Zunahme der Fälle beobachtet (7). Auch weltweit wird eine Zunahme der jährlichen Inzidenzen für alle Entitäten beobachtet, wie ein globaler Review aus 2018 zeigt (6).

Die Krankheit kann in jedem Alter auftreten, am häufigsten manifestiert sich MC bisher aber zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr und CU zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr (5,7,8). Lag 2007 der Anteil der pädiatrischen Patient\*innen aller CED-Erkrankten der Steiermark noch bei 8,5% (7), so wird der Anteil an pädiatrischen Patient\*innen in der aktuellen Literatur bereits mit 20-25% angeführt (6). Das mediane Erkrankungsalter pädiatrischer CED-Patient\*innen im Eurokids-Register liegt bei 12,1 Jahren (9), u. z. für CU bei 11,6 Jahren (10) und für MC bei 12,5 Jahren (11).

Die Geschlechterverteilung im Kindesalter weist mit 56% Buben eine leichte Knabenwendigkeit auf (9). Im Erwachsenenalter wird eine weibliche Prädominanz für MC und eine ausgeglichene bis männliche Prädominanz für CU beschrieben (5).

### 1.1.2. Ätiologie und Pathogenese

Ätiologie und Pathogenese befinden sich im Zentrum intensiver Forschung. Zum heutigen Zeitpunkt ist man der Auffassung, dass ein komplexes Zusammenwirken genetischer Veränderungen, Veränderungen im angeborenen und erworbenen Immunsystem, modifizierte Darm-Mikrobiota sowie Umwelteinflüsse das Entstehen der Krankheiten MC und CU sowie deren Phänotyp und Verlauf beeinflussen (12–14).

**Genetik.** Die Genetik spielt eine bedeutsame Rolle in der Suszeptibilität der Erkrankung. Hat man Verwandte ersten Grades, die an einer CED erkrankt sind, so ist das Risiko, selbst an einer CED zu erkranken, erhöht. Auch Zwillingsstudien legen den genetischen Einfluss nahe, bei eineiigen Zwillingen beträgt die

Konkordanz für MC bis zu 50%, bei CU bis zu 20% (15). Besonders bei Diagnose im jungen Erkrankungsalter wird eine familiäre Häufung ermittelt. In einer israelischen Studie von 2021 wurde bei pädiatrischen CED-Patient\*innen in 25% eine positive Familienanamnese erhoben (16).

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) führten unter anderem zur Identifikation einer Vielzahl von Genloci, deren Polymorphismen in Verbindung mit MC und CU stehen. Aus ihrer Identifikation und Erforschung ergaben sich weitere Aufschlüsse zu relevanten Mechanismen der Krankheitsentstehung, die unter anderem auch für die Entwicklung von Therapiestrategien wichtig sind (17). Zu den bedeutsamen Genen zählen beispielsweise IL23R (Interleukin-23-Rezeptor) sowie für MC NOD2 (Nucleotid Oligodimerisation Domain 2) und ATG16L1 (Autophagy-related-16-like-1) (12,13,18).

**Immunsystem.** Im Vergleich zur gesunden Bevölkerung können bei CED-Patient\*innen Veränderungen der spezifischen und unspezifischen Abwehr beobachtet werden. Im Darm ist die epitheliale Barriere gestört und die Permeabilität erhöht. Dies geschieht unter anderem durch Hinunterregulierung von E-Cadherinen (14,19). Eine Beeinträchtigung der Funktion von Panethzellen oder Becherzellen kann ebenfalls bei CED-Patient\*innen nachgewiesen werden (13,14). Ein in der Mukosa vorliegendes entzündliches Infiltrat aus Zellen wie Makrophagen, dendritischen Zellen, neutrophilen Granulozyten oder Lymphozyten sowie proinflammatorischen Zytokinen ist charakteristisch. Es kommt zu einer gesteigerten, inadäquaten Immunreaktion und damit verbunden zur Gewebeschädigung im Gastrointestinaltrakt (12–14).

Bei Patient\*innen mit MC werden höhere Konzentrationen von, durch T-Helfer-1-Zellen (T<sub>H</sub>1) mediierten, inflammatorischen Interleukin-2 (IL-2) und Interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) sowie dem, von verschiedenen Immunzellen produzierten, Tumornekrosefaktor (TNF) gefunden. T<sub>H</sub>2 mediierte Zytokine, wie IL-5 und IL-13, stehen in Verbindung mit CU. T<sub>H</sub>17 mediierte Zytokine beeinflussen die Entzündungsreaktion beider Entitäten (13,20).

**Mikrobiota.** In diversen Studien wurde das Darmmikrobiom von CED-Patient\*innen auf Veränderungen untersucht. Verminderte Diversität, Reduktion von Stämmen

der Normalflora, wie die Verminderung der Stämme der Firmicutes oder Bacteroidetes bei Patient\*innen mit MC, Reduktion von *Faecalibacterium prausnitzii* bei MC- und CU-Patient\*innen oder Wachstum potentiell pathogener Bakterien, wie beispielsweise *Escherichia coli* oder *Clostridium difficile*, sind bei CED-Patient\*innen beschrieben (21–23).

**Umwelt.** Der Anstieg der Inzidenzen in Ländern mit zunehmender Industrialisierung und westlichem Einfluss stützt die Annahme, dass der Lebensstil und äußeres Einwirken die Krankheitsentstehung beeinflussen. In Städten sind CED häufiger als in ländlichen Regionen. Als weitere Risikofaktoren werden beispielsweise auch früher und häufiger Einsatz von Antibiotika, Nicht-Steroidale-Antirheumatika, orale Kontrazeptiva oder Vitamin-D-Mangel angesehen. Appendektomie und auch Tonsillektomie werden in Studien mit einem erhöhten MC-Risiko assoziiert. Rauchen birgt ein Risiko für die Entstehung eines MC, scheint aber in Studien der Entstehung einer CU vorzubeugen. Stillen wirkt protektiv für beide Entitäten (24–29).

**Ernährung.** Die Ernährung wird mit der Entstehung von CED in Verbindung gesetzt (24,30,31). Unter anderem ist ein vermehrter Obstverzehr invers mit der Entstehung von MC und CU assoziiert, und gesteigerter Gemüseverzehr invers mit der Entstehung von CU (32). Der Verzehr von Omega-3 Fettsäuren ist invers mit dem CU-Risiko assoziiert (33). Der Konsum von Soft-Drinks erhöht das Risiko an MC oder CU zu erkranken (34,35). In prospektiven Studien konnte ein erhöhtes CU-Risiko durch den Konsum von verarbeitetem und rotem Fleisch ermittelt werden (31,36). Die westliche Diät ist mit einem gesteigerten (31), mediterrane Diät mit einem geringeren MC-Erkrankungsrisiko assoziiert (37).

### 1.1.3. Entitäten

Die CED werden in die Entitäten MC und CU unterteilt, die jeweils ein charakteristisches Krankheitsverhalten sowie Verteilungsmuster aufweisen. Kann die Zuordnung zu einer dieser beiden Entitäten nicht erfolgen, wird die Darmerkrankung als unklassifizierte CED bezeichnet (3,38). Insgesamt ist die Prävalenz von CU höher als die von MC (5). Bei im Kindesalter erkrankten Patient\*innen ist jedoch MC die häufigere Entität (39,40). Im Eurokids-Register

fallen 59% der pädiatrischen CED-Diagnosen auf MC, 32% auf CU und 9% auf CED-U (9).

#### 1.1.3.1. Colitis ulcerosa

Das Krankheitsbild der CU ist gekennzeichnet durch eine chronische oder chronisch rezidivierende Entzündung von Mukosa und Submukosa. Die Ausbreitung erfolgt kontinuierlich, vom distalen Rektum nach proximal, bleibt jedoch auf das Kolon beschränkt. Im Verlauf der Erkrankung kann sich die Ausdehnung weiter nach proximal ausbreiten (3,41–43). Für das soeben beschriebene kontinuierliche Ausbreitungsmuster untypische, aber mit der Diagnose einer CU vereinbare Befunde, sind die sogenannte „Backwash Ileitis“, das „Rectal Sparing“ oder ein „Zökaler Patch“ (10,38,44). Diese wurden im Eurokids Register in 10%, 5% und 2% der Kinder bei initialer CU-Diagnose erfasst (10).

**Ausdehnung.** Die proximale Ausdehnung des Befalls ist bezeichnend. Als Proktitis gilt der alleinige Befall des Rektums, die Proktosigmoiditis betrifft Rektum und Sigmoid, bei der Linksseitenkolitis reicht die proximale Ausdehnung bis zur linken Kolonflexur und bei der Pankolitis ist das gesamte Kolon betroffen. Von einer Backwash-Ileitis spricht man bei leicht entzündlichen Veränderungen des distalen Ileums (43).

Der Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (**PUCAI**) nach Dan Turner et al. dient zur Einschätzung der klinischen Aktivität bei Kindern. Die Summe aller Punkte, 0-85 sind zu erreichen, gibt Aufschluss über den aktuellen Schweregrad (45).

- ≤ 10 Punkte - inaktive Erkrankung (Remission)
- 10-34 Punkte - milde Krankheitsaktivität
- 35-64 Punkte - moderate Krankheitsaktivität
- ≥ 65 Punkte - schwere Krankheitsaktivität

Die **Paris Klassifikation** ist eine für pädiatrische Patient\*innen überarbeitete Version der Montreal Klassifikation und unterteilt die Ausdehnung in 4 Stadien, die zusätzlich um den Schweregrad der Krankheitsaktivität im Sinne des PUCAI ergänzt werden (46).

- E1 Proktitis

- E2 Linksseitenkolitis (Befall bis zur linken Flexur)
- E3 Ausgedehnte Kolitis (Befall über die linke Flexur, bis zur rechten Flexur)
- E4 Pankolitis (Befall proximal der rechten Flexur)
  
- S0 = keine schwere Krankheitsaktivität (PUCAI < 65 Punkte)
- S1 = schwere Krankheitsaktivität (PUCAI ≥ 65 Punkte)

CU ist im Kindesalter häufig mit einem ausgedehnten Befall assoziiert (40). Dem Eurokids-Register zufolge leidet der Großteil der pädiatrischen Patient\*innen bei Diagnosestellung an einer Pankolitis (5% E1, 18% E2, 9% E3 und 69% E4) (10). Auch im Kindesalter kommt es zum Fortschreiten der Ausdehnung nach Diagnosestellung (47).

#### 1.1.3.2. Morbus Crohn

MC ist eine schubweise verlaufende, durch transmurale Entzündungen charakterisierte Erkrankung, die jeden Abschnitt des Gastrointestinaltraktes betreffen kann. Das Ausbreitungsmuster der Entzündung ist diskontinuierlich, segmental, man spricht von sogenannten Skip Lesions. Die transmurale Ausbreitung führt zu Fisteln, Abszessen, Stenosen und Strikturen (48,49).

**Ausdehnung/Befall.** Die häufigste Lokalisation des Befalls sind das terminale Ileum und proximale Colon (42,48,49). Analysen des Eurokids-Registers zeigen bei MC Diagnose in 16% einen isolierten Befall des distalen Ileums, in 27% einen isolierten Kolonbefall, in 53% einen Befall des Ileums und des Kolons sowie einen isoliert oberen GI-Befall in 4%. Beim Großteil der Kinder (82%) zeigt sich kein strikturierendes oder penetrierendes Verhalten (11).

Auch für MC gibt es einen pädiatrischen Index, der die Krankheitsaktivität widerspiegeln soll, den **PCDAI** (Pediatric Crohn's Disease Activity Index). In diesen fließen Anamnese, Labor und klinischer Status ein (50).

- 0-10 Punkte - inaktive Erkrankung (Remission)
- 11-30 Punkte - milde Aktivität
- ≥ 30 Punkte - moderate bis schwere Krankheitsaktivität

Die Reduktion von mehr als 12,5 Punkten wird als klinischer „Response“ auf therapeutische Intervention verstanden (50).

In der **Paris Klassifikation** werden Alter (A), Lokalisation (L), Verhalten der Entzündung (B), perianaler Befall (p) sowie Wachstumsverzögerung (G) berücksichtigt (46).

- A1a 0 - <10 J.
- A1b 10 - <17 J.
- A2 17 - 40 J.
- A3 > 40 J.
  
- L1 distales Drittel des Ileums ± limitierter zökaler Befall
- L2 Kolon
- L3 Ileokolon
- L4a\* oberer GI-Trakt, proximal des Treitz'schen Bandes
- L4b\* oberer GI-Trakt, distal des Treitz'schen Bandes und proximal des distalen Drittels des Ileums
  
- B1 nicht strikturierend, nicht penetrierend
- B2 strikturierend
- B3 penetrierend
- B2B3 penetrierend und strikturierend (simultan oder zeitversetzt)
  
- P perianaler Befall
  
- G0 Kein Nachweis einer Wachstumsverzögerung
- G1 Wachstumsverzögerung

\* Sowohl L4a als auch L4b können mit L1-L3 gemeinsam auftreten.

#### 1.1.3.3. CED unklassifiziert

Bei Diagnose einer CED, die nach umfangreicher Diagnostik nicht in MC oder CU klassifiziert werden kann, spricht man von einer CED-U. Zumeist ist dies zu Beginn der Erkrankung der Fall, später ist oft eine Zuordnung zu einer der beiden Entitäten MC oder CU möglich (51).

#### 1.1.4. Symptome

Die Symptome einer CED hängen vom Ausmaß der Entzündung und der Lokalisation der Erkrankung ab. Gemeinsame Symptome beider Entitäten sind in erster Linie Diarrhoe, Bauchschmerz sowie das Auftreten von Extraintestinalen Manifestationen (42,49,52).

##### 1.1.4.1. Symptome CU

Leitsymptom der CU sind blutige Durchfälle, auch mit Schleimbeimengungen. Zusätzlich treten häufig Tenesmen, Abdominalschmerzen, Fieber, Anämie und auch Gewichtsverlust auf (3,42,52,53).

##### 1.1.4.2. Symptome MC

Die Symptome eines MC variieren nach anatomischem Befall und sind daher oft weniger eindeutig. Die Patient\*innen leiden zumeist an Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Fatigue und Gewichtsverlust (3,42,49,54). Dabei sind die Schmerzen häufig im rechten Unterbauch lokalisiert, in Kombination mit Fieber können sie auch als Appendizitis fehlinterpretiert werden. Hohes Fieber kommt in Verbindung mit Abszessen vor. Gewichtsverlust, Analfissuren und Fisteln sowie orale Ulzera und Aphten sind weitere Symptome des gastrointestinalen Befalls. Bei starkem Dünndarmbefall kommt es beim Kind zum Malabsorptionssyndrom und zur Wachstumsverzögerung (3,42,48,49).

##### 1.1.4.3. Präsentation im Kindesalter

Kinder weisen ähnliche Symptome auf wie Erwachsene, wobei Bauchschmerz das häufigste darstellt. Zusätzlich sind bei Kindern Symptome wie Wachstumsminde rung und Pubertätsverzögerung häufig und besonders wichtig (40,55,56). Vermindertes Wachstum wird in der Literatur in bis zu 56% der pädiatrischen MC-Patient\*innen und in bis zu 10%, d.h. deutlich seltener, in CU Patient\*innen angegeben (55).

Verzögerungen der Diagnosestellung sind aufgrund der heterogenen Symptomatik bei Kindern häufig (39,57). Bei Kindern präsentiert sich eine CED in zirka einem Fünftel der Fälle ohne typische Symptomkonstellation (40), in bis zu 5% nur mit Wachstumsminde rung, in bis zu 35% mit Extraintestinalen Manifestationen und in 4% nur mit perianalen Veränderungen (39). Vor allem Kinder mit MC leiden vor der

Diagnose an sehr heterogenen Beschwerden (40,58). Besonders frühes Auftreten der Krankheit erschwert zudem die genaue Diagnosestellung. 33% der CED mit Auftreten bis zum 2. Lebensjahr werden als CED-U klassifiziert, im Manifestationsalter von 13-17 Jahren sind es noch 9%. Häufig werden diese später reklassifiziert (39).

#### 1.1.4.4. Extraintestinale Manifestationen

Zusätzlich zu den gastrointestinalen Symptomen treten bei beiden Entitäten extraintestinale Manifestationen (EIM) auf. Diese werden in der Literatur mit einer Prävalenz von bis zu 46% angeführt. 26% der EIM präsentieren sich dabei vor der CED-Diagnose (59). Unter den pädiatrischen Patient\*innen weisen bereits 6% vor CED-Diagnose zumindest eine EIM auf, innerhalb der ersten 15 Jahre nach Diagnose steigt die Zahl auf 29%. Ältere Kinder haben häufiger EIM als jüngere (60). In einer Studie von Dotson et al. mit 1009 Kindern werden die Häufigkeiten von EIM bei pädiatrischen Patient\*innen mit 30% bei MC- und etwas seltener, mit 24%, bei CU-Erkrankten angegeben (61). Klassischerweise sind das muskuloskelettale System, die Haut, die Augen und das hepatobiliäre System von EIM betroffen (49,59,60,62), die häufigsten EIM im Kindesalter sind die des muskuloskelettalen System sowie die aphtöse Stomatitis (60,61). Dotson et al. ermittelten Arthralgien, Arthritis oder ankylosierende Spondylitis in insgesamt 21%, gefolgt von der aphtösen Stomatitis in 8% der Kinder (61). Als typische EIM der Haut werden Erythema nodosum und viel seltener Pyoderma gangraenosum beobachtet, bei Dotson et al. in 3% und <1%, EIM der Augen wie Iritis oder Uveitis in 1% (61). Die wichtigste hepatobiliäre EIM ist die Primär sklerosierende Cholangitis (PSC), sie tritt bei ca. 2% der CED-Patient\*innen auf (63), dabei häufiger bei CU-Erkrankten als bei MC-Patient\*innen (59,61,63). Dotson et al. ermittelten eine Prävalenz von <2% der Kinder mit CED (3% der CU- und 1% der MC-Patient\*innen) (61).

#### 1.1.5. Diagnostik

Kinder mit Verdacht auf CED werden anhand der **Porto-Kriterien** auf das Vorliegen einer CED abgeklärt. Dabei ergibt sich die Diagnose aus der Zusammenschau von Anamnese, klinischer Untersuchung, Endoskopie (Ösophagogastroduodenoskopie

(ÖGD) und Ileokoloskopie) mit Stufenbiopsien und Histologie, sowie Bildgebung des Dünndarms und nach Ausschluss infektiöser Ursachen für Diarrhoe (38,51).

#### 1.1.5.1. Anamnese

Der Verdacht einer CED ergibt sich bei Kindern bei mindestens 4 Wochen andauernden oder mindestens 2-mal in 6 Monaten wiederkehrenden Symptomen, die mit einer CED einhergehen können. Dazu gehören Bauchschmerz, Diarrhoe, blutiger Stuhl und Gewichtsverlust sowie EIM und, bei Kindern besonders wichtig, Wachstumsminde- rung und Pubertätsverzögerung (51). Die Familienanamnese ist zu erheben, da Verwandte ersten Grades mit CED das Risiko erhöhen (64).

#### 1.1.5.2. Klinische Untersuchung

Klinisch wird auf Auffälligkeiten wie Blässe als Zeichen von Anämie, orale Ulzera oder Schleimhautschwellungen, perianale Veränderungen, Fissuren, Fisteln oder Abszesse geachtet sowie EIM wie Arthritis oder Erythema nodosum. Wichtig ist es, Gewicht und Körpergröße sowie die Pubertätsentwicklung bei Kindern und Jugendlichen zu bestimmen, um ein vermindertes Wachstum und/oder verzögerte Pubertät festzustellen und im Verlauf dokumentieren zu können. Bei der Palpation des Abdomens ist auf Empfindlichkeit, Schmerzen oder tastbare Resistenzen zu achten (51).

#### 1.1.5.3. Laborparameter

Bei Verdacht auf eine CED wird nach den Porto-Kriterien empfohlen, ein Blutbild inklusive Differenzialverteilung zu analysieren, das C-reaktive Protein (CRP), die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Harnstoff und Kreatinin, Serum Albumin sowie Leberfunktionsparameter zu bestimmen und eine Immunelektrophorese durchzuführen. Ein Zöliakiescreening ist individuell indiziert (51).

Bei CED-Patient\*innen werden laborparametrische Veränderungen wie erhöhte Werte von BSG und CRP, eine Thrombozytose sowie verminderte Albumin- oder Hämoglobinspiegel beobachtet (65,66). Keiner dieser Parameter ist jedoch rein spezifisch für die Aktivität einer CED, weswegen diese alleine nicht zur Diagnose oder zur Beurteilung der Krankheitsaktivität genügen (67–69). Auch normale Laborwerte können eine CED nicht ausschließen, wenn typische Symptome bei den Kindern vorhanden sind. In einer Studie von Mack et al. wurde gezeigt, dass bei

Diagnose einer milden CED je nach Entität in 21-54% normale Laborwerte für BSG, Albumin, Thrombozyten und Hämoglobin vorlagen. Mit zunehmendem Schweregrad ist dies allerdings deutlich seltener der Fall (70). Auch normale CRP-Werte schließen Inflammation des Verdauungstraktes nicht aus, da die diagnostische Sensitivität sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen beschränkt ist (38,69,71). Bei veränderten Leberwerten muss an eine PSC gedacht und diese abgeklärt werden (38,72,73).

**Immunserologie.** Anti-Neutrophile-cytoplasmatische Antikörper (ANCA), zumeist perinukleäre ANCA (p-ANCA), und auch Anti-Saccharomyces-cerevisiae Antikörper (ASCA), können häufig bei CED-Patient\*innen nachgewiesen werden. Dabei kommt ASCA-Positivität häufiger bei MC-Erkrankten vor, ANCA-Positivität dafür vermehrt bei CU-Patient\*innen (39,74,75). In mehreren Studien wurde deren Bedeutung hinsichtlich der Möglichkeit zur Klassifizierung einer CED-U sowie der Assoziation mit Erkrankungslokalisierung, Verlauf und Prognose untersucht. Jedoch wird derzeit dazu noch geforscht und die routinemäßige Bestimmung dieser Antikörper für Kinder und Jugendliche nicht in jedem klinischen Setting empfohlen (75–77).

**Stuhl.** Stuhlproben sollen auf mögliche infektiöse Ursachen von Diarrhoe, insbesondere auf Clostridium difficile, untersucht werden (78). Die fäkalen Inflammationsmarker Calprotectin und Lactoferrin dienen dem nicht-invasiven Nachweis intestinaler Inflammation. Die Bestimmung von Calprotectin oder Lactoferrin im Stuhl wird sowohl bei der Diagnose einer CED genutzt als auch zur Aktivitätsbeurteilung der Entzündung im Krankheitsverlauf. Beide weisen eine sehr hohe Sensitivität auf, sind jedoch nicht spezifisch (79–82). Eine Meta-Analyse von Rokkas et al. ermittelt für Calprotectin die größte Sensitivität bei einem Grenzwert von 50 µg/g (90%) und die größte Spezifität für Werte über 100 µg/g (78,2%), um eine Krankheitsaktivität zu erkennen. Allerdings weisen gesunde Kinder bis zum fünften Lebensjahr höhere Calprotectinwerte auf (83–85), weswegen der Cut-off Wert von 50 µg/g erst ab einem Alter von 4 Jahren anzuwenden ist (86). Die beiden fäkalen Inflammationsmarker sind den serologischen Laborparametern in ihrer Sensitivität deutlich überlegen (81).

#### 1.1.5.4. Endoskopie

Die ÖGD und Ileokoloskopie sind endoskopische Untersuchungen, die der Diagnosestellung und Klassifizierung der CED dienen sowie dem Erfassen der Ausdehnung und des Schweregrades der Erkrankung. Zusätzlich werden Proben aller Abschnitte entnommen, sowohl von auffälliger als auch unauffälliger Mukosa, um eine histologische Beurteilung aller Segmente durchzuführen. Eine makroskopisch unauffällige Mukosa schließt eine entzündliche Aktivität nicht aus (38,51). Die ÖGD wird bei allen pädiatrischen Patient\*innen empfohlen, da die histologische Beurteilung der Schleimhaut notwendig für die Diagnose oder den Ausschluss eines MC ist (9,38). Aufgrund der Assoziation von CED mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms (CRC) (87–89), werden regelmäßige Kontrollkoloskopien, insbesondere bei CU, empfohlen (78).

**Colitis ulcerosa.** Bei der CU breitet sich die Entzündung vom Rektum kontinuierlich nach proximal aus. Makroskopische Unterschiede der Schleimhaut können eine Diskontinuität vortäuschen, weswegen auch aus unauffälligen Arealen Biopsien entnommen werden müssen, um histologisch eine kontinuierliche Entzündung nachzuweisen und um die proximale Ausdehnung des Befalls zu erfassen (3). Typische entzündliche Zeichen in der Endoskopie sind Rötung, ödematöse Schleimhaut, Verlust der Gefäßzeichnung, Granularität, Empfindlichkeit der Schleimhaut, die zu Kontaktblutungen bei Berührung mit dem Endoskop führt, sowie oberflächliche Erosionen und Ulzera. Sogenannte Pseudopolypen sind typisch bei länger bestehender Erkrankung und entstehen bei Regeneration der Schleimhaut (3,42–44,52).

Beim Rectal Sparing ist das Rektum makroskopisch unauffällig, was bei einem Teil der Kinder bei initialer Diagnose vorkommt und im Erwachsenenalter zum Teil nach Therapie mit Aminosalizylaten beobachtet wird (38,90,91). Regelmäßig weisen CU-Patient\*innen trotz alleinig distalem Kolonbefall eine Entzündung periappendikal auf, was dann als zökaler Patch bezeichnet wird. Dabei wird im Zökum, meist um die Öffnung zur Appendix, ein erythematös entzündliches Areal gefunden (44). Die sogenannte Backwash-Ileitis präsentiert sich als milde, diffuse Entzündung der Mukosa des terminalen Ileums, ohne Strikturen, Stenosen oder Ulzerationen und tritt sowohl bei CU im Erwachsenenalter als auch bei Kindern auf (44). Eine

unspezifische Gastritis kann bei CU-Patient\*innen gefunden werden und schließt diese nicht aus (38,92–95).

**Morbus Crohn.** Im gesamten Gastrointestinaltrakt können diskontinuierlich entzündliche Abschnitte vorliegen. Diese treten segmental mit dazwischen liegend gesunder Schleimhaut, sogenannten Skip Lesions, auf. Das endoskopische Bild ist je nach Schweregrad der Entzündung geprägt von Aphten und Ulzera auf gesunder Schleimhaut bis hin zu langen, tiefen Fissuren und Exulzerationen, die fusionieren können. Längs und quer verlaufend bilden diese tiefen Fissuren mit zwischenliegender ödematöser Schleimhaut so das sogenannte, für MC typische, Pflastersteinrelief. Abszesse und Fisteln sind das Ergebnis transmuraler Entzündung, woraus Strikturen, Stenosen sowie verengte Lumina resultieren (3,42,96).

#### 1.1.5.5. Histologie

**Colitis ulcerosa.** Histologisch sind Veränderungen der Mukosa und Submukosa zu beobachten. Tieferer Befall kommt nur bei fulminanten Entzündungen vor. Die Kryptenarchitektur ist gestört, zu finden sind Verzweigungen, verkürzte Krypten sowie Kryptenatrophie. Die Mukosa ist zellulär infiltriert, basale Plasmazellen, Aggregationen von Lymphozyten und Makrophagen liegen im Gewebe vor. Bei entzündlicher Aktivität wandern Neutrophile Granulozyten ins Kryptenepithel und führen zu Kryptitis und Kryptenabszessen. Bei chronischer Entzündung kommt es zur Schleimhautatrophie und zu Metaplasie von Panethzellen (3,42,52,96). Junge Kinder weisen bei der Erstdiagnostik teilweise unregelmäßig entzündliche Schleimhaut oder weniger Kryptenarchitekturstörungen auf (38,90).

**Morbus Crohn.** Histologisch ist die Entzündung nicht nur auf die Mukosa beschränkt, sondern die gesamte Darmwand ist betroffen. Der Befall ist diskontinuierlich, fokale Entzündung von unterschiedlichem entzündlichen Ausmaß liegt abwechselnd mit histologisch gesunder Schleimhaut vor, jeder Abschnitt des Gastrointestinaltraktes kann betroffen sein. Das Vorliegen von nichtverkäsenden Granulomen, die in allen Wandschichten des Darms liegen können, wird als pathognomonisch für MC gesehen, nachdem andere Ursachen für Granulome ausgeschlossen wurden. Weiters typisch sind tief gelegene Lymphoidaggregate, auch entfernt von entzündlichen Arealen (49,96). Bei pädiatrischen Patient\*innen

ist es besonders wichtig, bei der initialen diagnostischen Abklärung der CED die Mitbeteiligung des Dünndarmes zu beurteilen, da ein unauffälliges Terminales Ileum diese nicht ausschließt (38).

#### 1.1.5.6. Bildgebende Verfahren

Die Abdomensonographie, Magnetresonanztomographie, -enterographie sowie Kapselendoskopie sind geeignete Verfahren zur Beurteilung des Dünndarmbefalls bei Diagnose sowie im Krankheitsverlauf (97).

**Sonographie.** Aufgrund ihrer raschen, kostengünstigen Verfügbarkeit sowie der fehlenden Invasivität oder Strahlenbelastung eignet sich die Ultraschalluntersuchung des Abdomens zusätzlich zur diagnostischen Evaluierung. Entzündliche Veränderungen wie verdickte Darmschlingen, vergrößerte mesenteriale Lymphknoten, Hypervaskularisierung oder veränderte Peristaltik können erfasst werden (38,98–100).

**Magnetresonanztomographie (MRT).** Die MRT, ebenso wie die Magnetresonanzenenterographie, ist bei pädiatrischen Patient\*innen eine geeignete Methode, um eine Beteiligung des Dünndarms zu erfassen und kommt dabei ohne Strahlenbelastung aus. Entzündliche Veränderungen der Wand, Beteiligung des Mesenteriums oder Lymphknoten, Wandverdickungen sowie Fisteln, Abszesse oder Stenosen werden erfasst (38,101).

**Kapselendoskopie.** Die Kapselendoskopie spielt aktuell in der klinischen Praxis eine untergeordnete Rolle, kann allerdings alternativ zur MRT weitere diagnostische Informationen zum Dünndarm einbringen, beispielsweise Läsionen identifizieren (38). So wird sie etwa bei MC Verdacht trotz unauffälliger Endoskopie eingesetzt, jedoch schließt eine makroskopisch unauffällige Schleimhaut eine Beteiligung des Dünndarms nicht sicher aus. Vor der Untersuchung müssen Stenosen mittels MRT oder einer bioresorbierbaren Patency-Kapsel ausgeschlossen werden, um eine Retention der Kapsel zu verhindern (38,102).

#### 1.1.6. Therapie

Die Therapie der CED setzt sich aus der sogenannten Induktionstherapie sowie der Remissionserhaltung zusammen. Die **Induktionstherapie**, oder

Remissionsinduktion, ist die Behandlung eines akuten Schubes, um in eine entzündungs- und möglichst beschwerdefreie Phase zu kommen, die sogenannte Remission. Diese wird zumeist durch PUCAI bzw. PCDAI definiert. Ziel der **Remissionserhaltung**, auch Erhaltungstherapie genannt, ist es, diese Phase der Entzündungs- und Beschwerdefreiheit aufrecht zu erhalten und Langzeitfolgen chronischer Aktivität oder Steroidabhängigkeit zu verhindern. Es stehen ernährungstherapeutische, medikamentöse sowie operative Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung (103–106). Ziel der CED-Therapie ist die Symptomkontrolle, langanhaltende Remission, Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der Lebensqualität und Verhinderung von Einschränkungen durch die Krankheit sowie die Verhinderung maligner Erkrankungen. Bei Kindern wird zusätzlich ein normales Wachstum sowie die normale Pubertätsentwicklung angestrebt (107,108).

Um diese Ziele zu erreichen, gibt es verschiedene Therapiestrategien. Bei der sogenannten „**Step-up**“ Strategie wird zuerst mit konventionellen Substanzen begonnen, erst bei unzureichender Wirkung wird auf eine intensivere Therapie gewechselt. Dazu konkurrierend beginnt man bei der „**Top-down**“ Strategie mit potenteren Substanzen, in erster Linie Biologika. Diese Vorgehensweise wird mit häufigerer Remission sowie vermindertem Steroidbedarf assoziiert und nimmt an Bedeutung zu (106,109,110). Mittlerweile wird die Rolle eines gezielten Behandlungskonzeptes, dem „**Treat-to-Target**“ Ansatzes diskutiert, in dem festgelegte Ziele wie Symptomkontrolle aber auch endoskopische Remission engmaschig kontrolliert werden, um bei Nicht-Erreichen dieser die Therapie anzupassen und somit den Krankheitsverlauf zu beeinflussen sowie die Langzeitfolgen von CED eindämmen zu können (111,112).

**Exklusiv enterale Ernährung** (EEN). Die EEN ist eine Möglichkeit der Remissionsinduktion bei pädiatrischem MC. Dazu werden die Patient\*innen über 6-8 Wochen ausschließlich mittels spezieller Formelnahrung ernährt. Anschließend folgt ein langsamer Kostaufbau (gelegentlich - und individuell unterschiedlich gehandhabt - wird zu diesem Zeitpunkt auch eine Medikation im Sinne einer Erhaltungstherapie begonnen) Die Remissionsinduktion mittels EEN wird für pädiatrische Patient\*innen mit MC im Rahmen der ECCO/ESPGHAN Guidelines als

First-Line Therapie empfohlen, da sie in Studien zumindest vergleichbar häufig Remission erzielt wie eine Therapie mit Glukokortikoiden (113) und ohne deren Nebenwirkungen. Eine Meta-Analyse von Yu et al., in der die EEN mit Glukokortikoidtherapie bei pädiatrischen MC Patient\*innen verglichen wurde, zeigte eine vergleichbar häufige Remissionsinduktion beider Therapien, wobei die EEN häufiger mit endoskopischer sowie histologischer Remission (mucosal healing), stärkerer Gewichtszunahme und niedrigerem PCDAI assoziiert war als die Glukokortikoidtherapie (114). Einer Cochrane Review zufolge erzielt die EEN bei pädiatrischen MC Patient\*innen häufiger eine Remission als die Therapie mit Glucocorticoiden (in 83% versus 61%) (115).

**Aminosalizylate.** Sulfasalazin und Mesalazin sind sogenannte 5-ASA Präparate (5-Aminosalizylsäure). Sie können oral sowie topisch (rektal) verabreicht werden, um dann im Darmlumen ihre entzündungshemmende Wirkung zu entfalten (116). Die ECCO/ESPGHAN Leitlinien empfehlen 5-ASA Präparate als Erstlinientherapie, sowohl zur Remissionsinduktion als auch -erhaltung bei mild bis moderater CU. Moderat bis schwere CU soll mit einer Kombination aus 5-ASA und Kortikosteroiden behandelt werden (103). Die Kombination aus oraler sowie topischer Verabreichung steigert die Wirksamkeit (91,103). In der Therapie des MC kommen 5-ASA Präparate nicht standardmäßig zum Einsatz, da Studien zeigten, dass andere Substanzen wirksamer sind (117,118).

**Kortikosteroide.** Kortikosteroide werden sowohl bei MC als auch bei CU zur Remissionsinduktion eingesetzt. Sie werden gewichtsadaptiert dosiert. Abhängig von Lokalisation sowie Schweregrad stehen Glukokortikoide zur oralen, topischen oder intravenösen Verabreichung zur Verfügung. Aufgrund der Nebenwirkungen bei Langzeittherapie, wie Wachstumsminde rung, Osteoporose oder Hypertonie, werden sie allerdings nicht zur Erhaltungstherapie empfohlen. Steroidsparende Strategien sollen angewandt werden und die Glukokortikoide nach Wirkeintritt über 8-10 Wochen nach Schema ausgeschlichen werden (103–105). Steroidabhängige Verläufe sind häufig und werden bei Kindern häufiger beobachtet als bei Erwachsenen (119). Anhand der ECCO/ESPGHAN Guidelines ist der sogenannte Steroid-abhängige Verlauf gekennzeichnet durch ein Wiederaufflammen der Entzündungsaktivität nach Absetzen der Steroide oder Steroidbedarf innerhalb von

3 Monaten nach Absetzen dieser. Sogenannte Steroid-sparende Methoden sollen die Steroidabhängigkeit verhindern. Dazu zählen die Optimierung der Therapie mit 5-ASA oder eine Kombination mit dieser, die adjuvant rektale Therapie mit 5-ASA sowie die Therapieeskalation zu Thiopurinen oder Biologika (103).

**Immunmodulatoren.** Zu den Immunmodulatoren im Rahmen einer CED-Behandlung gehören Thiopurine, sowie für MC Methotrexat oder Calcineurin-Inhibitoren bei CU. *Thiopurine* (Azathioprin und 6-Mercaptopurin) wirken erst nach 8-12 Wochen, weshalb sie zur Induktionstherapie ungeeignet sind, werden aber zur Remissionserhaltung sowohl für MC als auch für CU angewendet (103,105,106) und zeigen dabei einen steroidsparenden Effekt (120). Thiopurine haben viele immunsuppressive Eigenschaften. 6-Thioguanin wird während der DNA-Replikationsphase in die DNA eingebaut und führt zu Apoptose der betroffenen Zellen, wodurch unter anderem proinflammatorische Eigenschaften von Makrophagen und T-Zellen unterbunden werden (121). Regelmäßige Laborkontrollen sind unter der Therapie mit Thiopurinen durchzuführen, da schwere Nebenwirkungen wie Knochenmarksdepression, Leukopenie, akute Pankreatitis und Hepatitis zu Therapiebeginn auftreten können. Das Risiko der Knochenmarksdepression ist bei verminderter Aktivität oder geringer Enzymkonzentration von Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) deutlich erhöht, weswegen vor Einleiten der Therapie der TPMT-Genotyp bestimmt und die Therapie einschleichend begonnen werden soll (105,121). *Methotrexat* wird bei Unwirksamkeit oder Intoleranz als Alternative zu Thiopurinen für die Erhaltungstherapie pädiatrischer MC Patient\*innen empfohlen. Vergleichsweise liegen weniger Studien zur Therapie von Kindern vor (105,106,122). *Calcineurin Inhibitoren* (Tacrolimus und Cyclosporin) können bei schwerer CU als Überbrückung bis zur Erhaltungstherapie mit Thiopurinen angewendet werden, bei Unwirksamkeit dieser wird jedoch eine Biologika-Therapie mit Infliximab bevorzugt (104,106).

**Biologika.** Monoklonale Antikörper gegen TNF- $\alpha$ , wie Infliximab oder Adalimumab, aber auch Golimumab oder Vedolizumab, nehmen einen bedeutenden Stellenwert in der Remissionsinduktion sowie der Erhaltungstherapie pädiatrischer CED ein (103–106). Die Neutralisation von TNF- $\alpha$  führt zur Beeinflussung der Interleukin-

Sekretion durch Makrophagen, genauer zur gesteigerten Sekretion des anti-inflammatorischen IL-10 und zur verminderten Sekretion pro-inflammatorischer IL-12 und IL-23 (123,124). Die Wirksamkeit der TNF- $\alpha$ -Blocker in der Remissionsinduktion und in der Remissionserhaltung wurde in vielen Studien beschrieben und konnte auch in pädiatrischen Studien reproduziert werden (125,126). Mucosal healing, weniger Operationen und Gewichtszunahme konnten unter der Therapie beobachtet werden (127–131).

Biologika kommen bei CU zum Einsatz, besonders bei chronisch aktiven oder steroidrefraktären Verläufen, die nicht durch 5-ASA oder Thiopurine behandelt werden können, sowie bei schwerer CU, die nicht auf intravenös verabreichte Kortikosteroide anspricht. Sowohl zur Remissionsinduktion als auch -erhaltung wird in erster Linie Infliximab empfohlen. (103,104). Für MC werden Biologika als Erstlinientherapie bei fistulierendem perianalen MC, bei zu erwartenden schweren Verläufen oder als Zweitlinientherapie, wenn Immunmodulatoren zur Erhaltungstherapie nicht wirksam genug sind, empfohlen (105). Bei Unverträglichkeiten oder Wirkverlust von Infliximab wird als Zweitlinien Biologikum Adalimumab empfohlen, welches subkutan verabreicht wird (103–105,132).

Die Verabreichung erfolgt nach einem Wirkstoff-spezifischen Induktionsschema mit anschließendem Erhaltungsschema. Messungen von Wirkspiegeln und Antikörperlevel werden empfohlen, um die therapeutische Dosis einzuschätzen bzw. möglicherweise zu optimieren. Die Kombination von Infliximab mit einem Immunmodulator (meist Thiopurinen) soll das Risiko einer möglichen Antikörperbildung reduzieren und die Wirksamkeit steigern. Adalimumab, Golimumab und Vedolizumab werden bevorzugt als Monotherapie verabreicht (103–105).

**Antibiotika.** Metronidazol und Ciprofloxacin werden bei perianalen Fisteln und Abszessen eingesetzt (105). Bei CU nimmt der Einsatz von Antibiotika derzeit keinen routinemäßigen Stellenwert ein (103,104).

**Operation.** Indikation zur operativen Behandlung von pädiatrischer CU ist die steroidabhängige, aktive CU, die durch Medikamente nicht beherrschbar ist, Dysplasie im Kolon oder die Notfallindikation zur Operation bei schwerer akuter CU

(103,104). Bei MC Patient\*innen ist eine Operation kein kurativer Ansatz und wird daher nur als letzter Ausweg gewählt. Indikationen zur Operation bei Kindern sind aktiver MC, der auf kurze Abschnitte beschränkt ist und durch medikamentöse Therapie nicht beherrschbar ist, vermindertes Wachstum trotz optimaler medikamentöser und ernährungstherapeutischer Therapie oder perianal fistulierender Befall (133).

## 1.2. Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine chronisch-progressive Leberkrankung, bei der Entzündung und Fibrose der intra- und extrahepatischen Gallengänge zur Leberzirrhose führen (134–136). Damit einhergehend kommt es im Laufe der Erkrankung zu Komplikationen wie Cholangitiden oder Komplikationen eines portalen Hypertonus. PSC-Erkrankte haben ein erhöhtes Risiko ein cholangiozelluläres Karzinom (CCA), ein Karzinom der Gallenblase oder ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln (137–139).

Das gemeinsame Auftreten von PSC mit einer CED ist mit einem eigenen Phänotyp verbunden. Ein ausgedehnter Befall im Sinne einer Pankolitis, Rectal Sparing und Backwash Ileitis werden häufiger beobachtet als bei Patient\*innen ohne PSC (135,140–142). Zudem wird eine rechtsseitige Verteilung der Entzündung beschrieben (140,143) und CED-PSC ist mit einem milderem Verlauf der CED assoziiert (140,142,144). Jedoch decken sich klinische und endoskopische Aktivität oft nicht mit dem histologischen Befund und eine subklinische Entzündung liegt trotz klinischer Remission vor (143,145,146). Das gemeinsame Auftreten beider Krankheiten führt zu einem nochmals höheren CRC-Risiko (139,147,148), es ist bei PSC und PSC-CED um ein 4-faches höher als bei CED alleine (137,139). Die Aktivität der CED beeinflusst das Outcome nach einer Lebertransplantation. Moderate bis schwere Aktivität von CED bei transplantierten PSC-Patient\*innen ist mit einem signifikant gesteigerten Risiko einer rekurrenten PSC verbunden (149).

### 1.2.1. Epidemiologie

Wenige epidemiologische Studien zur Inzidenz und Prävalenz von PSC liegen vor. Im jüngsten systematischen Review wurden jährliche Inzidenzen von 0 bis 1,58 pro 100 000 Einwohner ermittelt, wobei besonders nordeuropäische und nordamerikanische Länder hohe Zahlen aufweisen (150). Auffällig ist die

Assoziation von CED mit PSC. Eine Meta-Analyse von Barberio et al. ermittelte die Prävalenz von PSC bei CED-Patient\*innen mit 2,16% (63). Umgekehrt liegt die Prävalenz von CED bei PSC-Patient\*innen bei ca. 70%, wobei CU die häufigere Entität ist (137,140,151,152). Etwa zwei Drittel der PSC-Patient\*innen sind männlich. Das Erkrankungsalter liegt meist zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr (137,152–154). Die Krankheit manifestiert sich bei Kindern und Jugendlichen eher nach dem 10. Lebensjahr, es wurden aber bereits Kinder im Alter von einem Jahr mit PSC diagnostiziert (155–158). Sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindesalter tritt die Erkrankung häufiger beim männlichen Geschlecht auf (150,152,156), das Verhältnis beträgt in etwa 2:1 (141,154,156–158).

### 1.2.2. Ätiologie und Pathogenese

Die genauen Pathomechanismen sowie auslösenden Faktoren für die Entstehung der PSC sind noch Thema der Forschung. Sowohl Genetik als auch Umwelteinflüsse spielen eine Rolle in der Krankheitsentstehung (134–136). Eine genetische Komponente wird angenommen, da Verwandte ersten Grades ein höheres Risiko haben, ebenfalls an PSC zu erkranken (159). Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) bestätigten dies und identifizierten mit PSC assoziierte Suszeptibilitätsgene, jedoch ist der genetische Einfluss gering. Besonders bedeutsam sind Gene des Humanen-Leukozyten-Antigen(HLA)-Komplex, HLA-B und HLA-DRB1 (160). Das adaptive Immunsystem scheint somit wesentlich, der dominierende Zelltyp im inflammatorischen Gewebe sind T4 und T8 Zellen (161).

Aufgrund der hohen Prävalenz von CED, vor allem CU, unter PSC-Erkrankten, wird vielfach an einem Zusammenhang zwischen den inflammatorischen Prozessen von Leber und Darm geforscht. GWAS zeigten, dass zwar gemeinsame genetische Risikofaktoren vorliegen, sich die Entitäten MC und CU aber untereinander ähnlicher sind und sich von der PSC unterscheiden (162). Ebenso wie bei CED weist das fäkale Mikrobiom von an PSC Erkrankten Unterschiede zu dem der gesunden Vergleichspopulation auf. Zu den Veränderungen zählen eine verminderte Diversität sowie eine veränderte Zusammensetzung der Mikrobiota, die Veränderungen unterscheiden sich aber vom veränderten Mikrobiom der CED-Patient\*innen (163,164). Lemoine et al. stellten zudem vermehrte fungale

Diversität und Dysbiose fest, speziell die Vermehrung der *Exophiala*, der „schwarzen Hefe“ (165).

Gemeinsame Homing-Mechanismen zwischen Leber und Darm werden diskutiert. Mucosal-addressin-cell-adhesion-molecule-1 (MAdCAM-1) wird physiologischerweise im Gewebe des Darmes exprimiert, um im Verdauungstrakt aktivierte T-Lymphozyten zu rekrutieren. Bei Patient\*innen mit CED-PSC konnte vermehrte Expression von MAdCAM-1 im portalen Endothel nachgewiesen werden. Vermutet wird, dass es dadurch vermehrt zur Infiltration von im Darm aktivierten T-Lymphozyten in den Gallengängen kommt (166). Eine rezente Studie von Graham et al. konnte die Expression von MAdCAM-1 auch in weiteren chronischen Lebererkrankungen nachweisen (167).

Die potenziell toxischen Eigenschaften der Galle auf Cholangiozyten werden als relevanter Faktor in der Pathogenese von PSC gesehen, besonders in der Krankheitsprogression, mit relevanten Strikturen und einhergehender Cholestase (134–136,168). Cholangiozyten sezernieren eine protektive Schicht aus Bikarbonat, den sogenannten biliären Bikarbonat-Schirm. Diese alkalische Schicht deprotoniert Gallensäuren, um Cholangiozyten vor Apoptose und Seneszenz zu schützen. Der G-Protein gekoppelte Rezeptor TGR5 (auch G-protein–coupled bile acid Rezeptor 1 GPBAR-1) beeinflusst diese Sekretion mittels Sensing der Gallensalzkonzentration (169). Die Assoziation von Varianten des codierenden Gens mit PSC wurde bereits festgestellt (160), auch die Hinunterregulation von TGR5-Rezeptoren in den Cholangiozyten von PSC-Patient\*innen wurde nachgewiesen und wird als wichtiger Faktor für die Krankheitsprogression, aber auch als Ansatz für die Therapie gesehen (170).

Das biliäre Mikrobiom wird in Einzelstudien bereits als möglicher Pathogenitätsfaktor der PSC diskutiert, sowie auch als ein möglicher Einflussfaktor bei der CCA-Entstehung (171,172). Miyabe et al zeigten, dass sich das biliäre Mikrobiom signifikant vom Mikrobiom des Darms unterscheidet. Mit zunehmender PSC-Dauer wurde ein signifikantes Wachstum bestimmter Bakterienstämme beobachtet (172). Liwinski et al. analysierten die Galle von PSC-Patient\*innen. Diese wies im Unterschied zur Vergleichsgruppe ohne PSC eine reduzierte

Biodiversität sowie vermehrtes Wachstum möglicher pathogener Stämme, unter anderem *Enterococcus faecalis*, auf (171).

### 1.2.3. Symptome

Symptome, die zunehmend mit Progression der Krankheit auftreten, sind Bauchschmerz im rechten oberen Quadranten, Juckreiz, Ikterus, Fatigue oder Fieber. Das von Kindern mit PSC am häufigsten beklagte Symptom sind Bauchschmerzen (173,158,156). Zumeist jedoch präsentieren sich Patient\*innen initial asymptomatisch, mit cholestatisch veränderten Laborwerten (134,136,154,174,175). Dies wird auch bei pädiatrischen Patient\*innen beobachtet, in einer Studie mit 89 pädiatrischen Fällen waren 64% zum Zeitpunkt der Diagnose asymptomatisch, 80% wiesen als erstes Zeichen erhöhte Leberwerte auf (156).

### 1.2.4. Diagnostik

Die Diagnose der PSC erfolgt bei Patient\*innen mit persistierend erhöhten Cholestasewerten und wird bei Vorliegen typischer Zeichen in der Cholangiographie gestellt, nachdem sekundäre Ursachen für sklerosierende Cholangitiden, insbesondere die Autoimmunhepatitis und die IgG4-assoziierte sklerosierende Cholangitis, ausgeschlossen wurden. Bei unauffälliger Cholangiographie oder in unsicheren Fällen ist zur diagnostischen Exploration eine Biopsie notwendig (176–180).

#### 1.2.4.1. Labor

Das Krankheitsbild präsentiert sich laborparametrisch typischerweise durch cholestatisch veränderte Laborwerte, im Sinne erhöhter Werte der Alkalischen Phosphatase (AP) und Gammaglutamyltransferase (GGT) sowie mild erhöhter Werte der Aminotransferasen (Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT)). Mit Krankheitsprogression und relevanten Strikturen steigt der Wert des Serum-Bilirubin an, zeigt sich initial jedoch meistens normal (156,177–179,181). Aufgrund der großen Schwankungsbreite der Werte von AP im Kindesalter wird der GGT-Wert als Parameter bei Kindern herangezogen (72,73,158,182,183) und zeigte sich häufig auch erhöht, wenn der AP-Wert unauffällig ist (157,158). Verschiedene Studien zeigen, dass erhöhte Werte der GGT bei Kindern mit CED mit einem erhöhten Risiko assoziiert sind, PSC zu entwickeln (72,73,182).

Die Seropositivität von Antikörpern wie ANCA, Antinukleäre Antikörper (ANA), ASCA oder smooth-muscle-Antikörper (SMA) ist häufig (p-ANCA 68%, ANA 30%, ASCA 44%, SMA 17% (184)), jedoch nicht spezifisch (155–158,177,178,184) und für die Diagnose nicht notwendig (180). 10-27% der PSC-Patient\*innen weisen erhöhte IgG4 Spiegel auf (185), weshalb an die IgG4-assoziierte sklerosierende Cholangitis als Differentialdiagnose gedacht werden muss (180).

#### 1.2.4.2. Sonographie

Die transabdominelle Sonographie dient als nicht-invasive Untersuchung der Abklärung anderer Auslöser cholestatischer Laborwerte sowie der Detektion von Leberparenchymveränderungen, Pathologien der biliären Strukturen und insbesondere auch der Gallenblase (179). Veränderungen der Gallenblase sind häufig (186), diese frühzeitig zu entdecken ist bedeutsam, da Polypen der Gallenblase bei PSC regelmäßig eine maligne Transformation durchleben (180,186–188). Die perihiläre Lymphadenopathie wird bei PSC-Patient\*innen häufig dokumentiert (189,190).

#### 1.2.4.3. Cholangiographie

Die Cholangiographie dient dem Nachweis typischer Befunde der PSC, wie Strikturen und Dilatationen intra- und extrahepatischer Gallengänge. Die Strikturen können sich dabei ringförmig, segmental oder langstreckig ausdehnen, dilatierte Segmente der vorgeschalteten Strukturen sind häufig, auch Aussackungen sind möglich. Das typische Bild wird als diffus verteilte, perlenschnurartige Veränderung der Gallengänge beschrieben (191,192). Am häufigsten sind sowohl intra- als auch extrahepatische Gallengänge betroffen, jedoch kann das Verteilungsmuster isoliert intra- oder extrahepatisch auftreten. (156–158). Eine unauffällige Cholangiographie schließt eine PSC nicht aus, da die sogenannte small-duct-PSC periphere Gallengänge betrifft, die in der Bildgebung oft nicht mehr zur Darstellung kommen (178,193).

In den Leitlinien wird zu rein diagnostischen Zwecken die Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP), die nicht-invasiv und strahlenfrei ist, empfohlen. Sie weist eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 94% auf (194). Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) wird aufgrund der Invasivität sowie postinterventionellen Risiken wie Pankreatitis,

Cholangitis oder auch Perforationen nicht zur alleinigen diagnostischen Abklärung empfohlen. In erster Linie wird sie für therapeutische Interventionen, wie der Dilatation relevanter Strikturen, Stentimplantation sowie zum Gewinn von Bürstenzytologie zur CCA-Diagnostik genutzt (176–179,195). Eine prophylaktische Antibiose wird dabei empfohlen, um das postinterventionelle Cholangitisrisiko zu senken (176,177,195).

#### 1.2.4.4. Histologie/Biopsie

Eine Leberbiopsie zur Routinediagnostik ist bei PSC nicht zwingend notwendig (196). Bei klinischem Verdacht einer PSC trotz unauffälliger Cholangiographie, ist eine diagnostische Biopsie jedoch erforderlich, da die sogenannte small-duct PSC durch MRCP und ERCP nicht erfasst wird (197). Diese lag in einer Studie mit 571 pädiatrischen PSC-Patient\*innen in 14% der Fälle vor (155). Um bei Verdacht zwischen PSC, Autoimmunhepatitis oder der IgG4-assoziierten sklerosierenden Cholangitis zu differenzieren, ist ebenfalls eine Biopsie notwendig (176).

Typische histologische Befunde der PSC, wie periduktale Inflammation und Fibrose, portale Ödeme, fibrooblitative Cholangitis oder Duktopenie, werden bereits im Kindesalter beobachtet. Ebenso werden verschiedene Stadien der Progression bis zur Zirrhose mittels Histologie dokumentiert (156–158,177,197–199). Knodell et al. und Desmet et al. beschreiben die Progression portaler Fibrose über die porto-portale oder porto-zentrale Fibrose zur Zirrhose (200,201).

#### 1.2.5. Therapie

Zum heutigen Zeitpunkt gibt es keine medikamentöse Therapie, die die Krankheitsprogression nachhaltig beeinflusst. Komplikationen der Erkrankung werden grundsätzlich symptomatisch behandelt, relevante Strikturen machen eine interventionelle Therapie im Zuge einer ERCP notwendig und die Lebertransplantation (LTX) stellt bei fortgeschrittener Erkrankung die einzig kurative Behandlungsoption dar. Dennoch kommen verschiedene Medikamentengruppen wie Ursodeoxycholsäure oder Vancomycin in der Therapie der PSC regelmäßig zum Einsatz (179,180,202,203).

**Ursodeoxycholsäure** (UDCA) ist ein häufig eingesetztes Medikament in der Behandlung der PSC, jedoch wird seine Wirkung derzeit kontrovers diskutiert. Oral

verabreicht soll die Säure durch ihre hydrophilen Eigenschaften eine protektive Wirkung auf die Cholangiozyten haben. Generell werden der UDCA anticholestatische, antiinflammatorische und antiapoptotische Eigenschaften nachgesagt, sowie die Anregung biliärer Bikarbonatproduktion und somit die Aufrechterhaltung des protektiven Bikarbonat-Schirmes (204). Unter der Einnahme wird ein signifikantes Absinken der Werte von AP, GGT, AST und Bilirubin beobachtet, jedoch kein verbessertes Outcome in der generellen Mortalität oder verminderte Progression zur End-Stage-Liver-Disease (205). Eine retrospektive Studie untersuchte den Effekt von UDCA an 263 Kindern. 46% zeigten eine Normalisierung des GGT-Wertes im Serum sowie eine statistisch signifikante Reduktion der Werte von AP, ALT und AST. Zudem zeigte sich in der Gruppe mit normalisierter GGT ein statistisch signifikant höheres komplikationsfreies Überleben, die 5-Jahres-Überlebensrate mit der eigenen Leber lag bei 99% versus 77%. Die Gruppe der Kinder, deren GGT sich nicht normalisierte, wies biochemische Zeichen einer fortgeschritteneren Fibrose auf (206). Eine retrospektive Studie mit pädiatrischen Patient\*innen zeigte, dass eine Reduktion der GGT mit einer besseren klinischen Prognose assoziiert ist, sowohl in Patient\*innen die UDCA einnehmen als auch in Patient\*innen ohne UDCA-Therapie (207).

**Vancomycin** erzielt seine antibiotische Wirkung durch die Hemmung der Bildung von Quervernetzungen in der Zellwand grampositiver Bakterien, oral verabreicht wirkt es größtenteils im Darm. Unter der Annahme, dass Veränderungen des Mikrobioms zur Pathogenese von PSC beitragen, ist die orale Therapie von PSC mit Vancomycin (OVT) derzeit Mittelpunkt intensiver Forschung. Erste Studien mit kleinen Kohorten begründen die Wirksamkeit der Therapie durch eine beobachtete Normalisierung der Laborwerte (208–210). Jedoch zeigte eine Studie, die den Verlauf pädiatrischer Patient\*innen unter UDCA-Therapie, unter OVT, oder ohne Therapie verglich, dass keine Therapie überlegen ist. Die Reduktion erhöhter Laborwerte, die in bisherigen Studien gezeigt wurde, konnte reproduziert werden, jedoch zeigte sich diese in der Gruppe ohne Therapie in vergleichbarem Ausmaß. Somit lässt sich derzeit kein klinischer Benefit der Therapie für pädiatrische Patient\*innen belegen (211).

Viele weitere Wirkstoffe werden derzeit untersucht, darunter 24-Norursodeoxycholsäure, ein Derivat der UDCA, Obeticholsäure oder Cilofexor, beide Farnesoid-X-Rezeptor Agonisten, Fibrate, Immunmodulatoren oder Wirkstoffe zur antifibrotischen Therapie. Weitere Studien zu Wirksamkeit, Sicherheit und Nebenwirkungen sind notwendig, bevor diese für PSC empfohlen werden oder bei Kindern zum Einsatz kommen (202,212,213).

**Endoskopische Therapie.** Die Entwicklung dominanter Strikturen ist mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert. In einer Studie mit 128 PSC-Patient\*innen hatten jene mit dominanten Strikturen eine kürzere mediane Überlebenszeit, eine höhere Transplantationsrate und nur in dieser Gruppe kam es zur CCA-Entstehung (138). Die Therapie dominanter Strikturen erfolgt mittels ERCP, soll Symptomlinderung bezwecken und, mithilfe diagnostischer Bürstenzytologie oder Biopsie, Dysplasien oder die Progression zum CCA als mögliche Ursache der Striktur erkennen (179,195). Die Strikturen werden endoskopisch gestentet oder mittels Ballon dilatiert (195). Beide Methoden weisen ähnliche Erfolgsquoten auf, jedoch ist die Therapie mittels Ballondilatation mit einer geringeren Komplikationsrate verbunden (214). Der therapeutische Benefit routinemäßiger ERCPs mit Behandlung asymptomatischer dominanter Strikturen wurde in einer Studie von Rupp et al. erforscht und zeigte ein verbessertes transplantatfreies Überleben in der Interventionsgruppe (215).

Bei fortgeschrittener Erkrankung mit Progression zur Zirrhose ist die **Lebertransplantation** derzeit die einzige kurative Therapieoption (176,179,180,202). Rezidivierende bakterielle Cholangitiden, Juckreiz oder Ikterus, die weder medikamentös noch endoskopisch kontrollierbar sind, sowie frühe Stadien biliärer Neoplasien sind ebenfalls Transplantationsindikationen (180). In 15% der im European Liver Transplant Registry verzeichneten transplantierten Fälle wird eine rezidivierende PSC (rPSC) dokumentiert, die mediane Zeitspanne beträgt 5 Jahre (216). Rezidivierende PSC ist mit einem schlechteren allgemeinen Überleben nach der Transplantation assoziiert (216,217) und kann nach Retransplantation erneut auftreten (216). In einer rezenten Studie mit 140 Kindern kam es nach 5 Jahren in etwa einem Viertel der Transplantierten zu einer rPSC. Dabei wurden diese Kinder jünger transplantiert und hatten auch eine kürzere Zeitspanne

zwischen PSC-Diagnose und Transplantation als die Vergleichsgruppe ohne rPSC (218).

**Juckreiz** ist bei Kindern mit PSC ein eher seltenes Symptom, bei Valentino et al. entwickelten 4 der 120 Kinder im Krankheitsverlauf Juckreiz (156). Bei Erwachsenen tritt Juckreiz häufiger auf, Broome et al. dokumentierten bei 30% der Patient\*innen Juckreiz zum Zeitpunkt der PSC-Diagnose (154). Die Behandlung von Juckreiz ist von großer Bedeutung, da dieser ein belastendes Symptom darstellt und die Lebensqualität von PSC-Patient\*innen stark einschränkt (219). Nach Ausschluss neu aufgetretener Strikturen als Ursache des Juckreizes wird in den Leitlinien die Therapie mit Bezafibraten (First-Line) oder Rifampicin (Second-Line) empfohlen (180). In der FITCH-Studie, einer doppelt verblindeten, Plazebo kontrollierten Studie, wurde die Wirksamkeit von Bezafibraten untersucht. Dabei wurde eine Reduktion des Juckreizes um mindestens 50% in 47% der PSC-Patient\*innen versus in 11% der Plazebo-Kohorte erreicht ( $p=0,04\%$ ) (220). Cholestyramin wird in den Guidelines nicht mehr als Erstlinientherapie empfohlen, da für die PSC eine unzureichende Wirksamkeit erzielt wurde (180) und unter gemeinsamer Einnahme die Wirksamkeit von UDCA abgeschwächt werden kann (221).

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Literaturrecherche**

Die theoretische Grundlage dieser Arbeit basiert auf einer umfangreichen Literaturrecherche zu den Krankheitsbildern CED, PSC und CED mit PSC. Sie umfasst sowohl pädiatrische als auch adulte Patient\*innen. Die Literaturrecherche erstreckte sich über den Zeitraum von Oktober 2021 bis Februar 2023. Genutzt wurden Fachliteratur, die Suchmaschinen PubMed, (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) und Google Scholar (<https://scholar.google.com>) sowie aktuelle Leitlinien.

### **2.2. Patient\*innenauswahl**

Die Patient\*innenauswahl beschränkte sich auf Patient\*innen, die an einer Form von CED (CU, MC oder CED-U) erkrankt sind und im Zeitraum von 01.01.2003 bis 31.12.2020 am GPGE-Weiterbildungszentrum für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz mit PSC diagnostiziert und/oder behandelt worden sind. Das Alter der Patient\*innen wurde auf 0-18 Jahre limitiert.

### **2.3. Datenerhebung**

Die Datenerhebung erfolgte mithilfe des Datenverwaltungsprogrammes „openMEDOCS“ sowie mittels Durchsicht dokumentierter Patient\*innenunterlagen der Klinik. Erhoben wurden relevante Daten der Anamnese, Laborwerte, Befunde sonographischer, endoskopischer, bildgebender und histopathologischer Untersuchungsverfahren sowie krankheitsrelevante Therapien, Eingriffe und Komplikationen. Die Bearbeitung der Daten erfolgte in anonymisierter Form, die Patient\*innen wurden für die Arbeit mit 1-8 beziffert und angeführt.

### **2.4. Datenauswertung**

Da die Fallzahl der Studie klein ist, wurde auf statistische Berechnungen und Analysen verzichtet, die statistische Auswertung der Basisdaten sowie die graphische Darstellung der Zahlen erfolgten mit Microsoft Excel (2016) und dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics (Version 27.0.).

Diagnosezeitpunkte wurden in der Studie wie folgt festgelegt: Zeitpunkt der CED-Diagnose ist der Tag der diagnostisch beweisenden endoskopischen

Untersuchung. Zeitpunkt der PSC-Diagnose ist entweder der Tag der diagnostisch beweisenden ERCP, MRCP oder der Tag mit einem beweisenden Befund in der Leberbiopsie. Gewählt wird dabei der Tag der Untersuchung mit dem diagnoseführenden bzw. krankheitstypischen Befund.

Nach Erreichen des klinischen Endpunktes „Lebertransplantation“ beschränkt sich die Dokumentation des weiteren Krankheitsverlaufes lediglich auf die Dokumentation des Transplantatüberlebens (Transplantatüberleben, Transplantatabstoßung, rezidivierende PSC) und eine kurze Zusammenfassung aufgetretener Komplikationen (Cholangitis, CED-Schub).

## 2.5. Ethikvotum

Zu Beginn der Arbeit wurde ein Ethikantrag gestellt. Es liegt ein positives Votum der Ethikkommission vor (32-562 ex 19/20).

### 3. Ergebnisse – Resultate

#### 3.1. Patient\*innencharakteristika

Insgesamt konnten 8 pädiatrische Patient\*innen identifiziert werden, davon 2 weibliche und 6 männliche. Bei allen wurde vor oder zeitgleich zur Diagnose der PSC eine CED diagnostiziert. Mittleres Alter bei CED-Diagnose war 10,2 Jahre (Range: 2,9-16,7 Jahre). Mittleres Alter bei PSC-Diagnose war 10,7 Jahre (Range: 3,3-18,4 Jahre). Die mediane bzw. mittlere Zeitspanne zwischen beiden Diagnosen betrug 1 bzw. 6 Monate (vgl. Abbildung 1). 3 Patient\*innen wurden mit MC, 5 mit CU diagnostiziert. Eine positive Familienhistorie bezüglich CED konnte bei 2 Kindern erhoben werden. Weitere Erkrankungen, insbesondere Autoimmunerkrankungen wie Zöliakie, Diabetes oder autoimmune Erkrankungen der Schilddrüse, lagen zu keinem Zeitpunkt bei einem der Kinder vor.

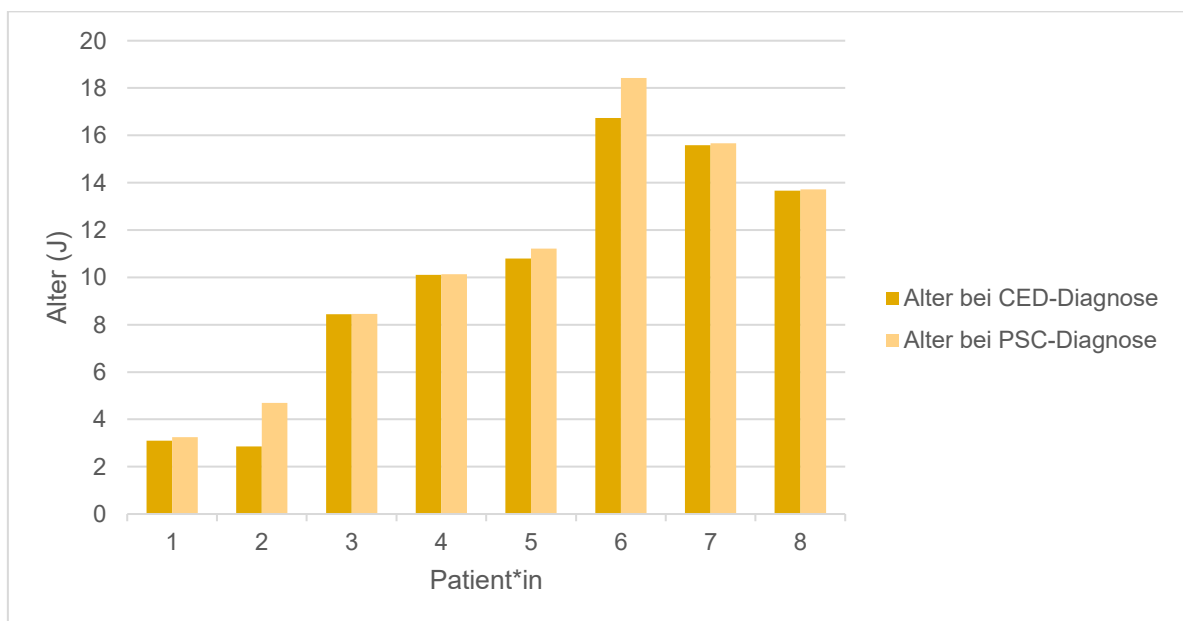


Abbildung 1, Alter bei CED- und PSC-Diagnose.

#### 3.2. Symptome

Bei klinischer Erstvorstellung präsentierten sich 5 Kinder mit Bauchschmerzen, 3 mit gehäufter Stuhlfrequenz, 4 mit konsistenzgemindertem Stuhl, 7 mit Blutbeimengungen im Stuhl, 4 mit Schleimbeimengungen, 2 berichteten von Erbrechen, 2 von Fieber, 1 Kind von Müdigkeit und eine Patientin klagte über Juckreiz (vgl. Abbildung 2).

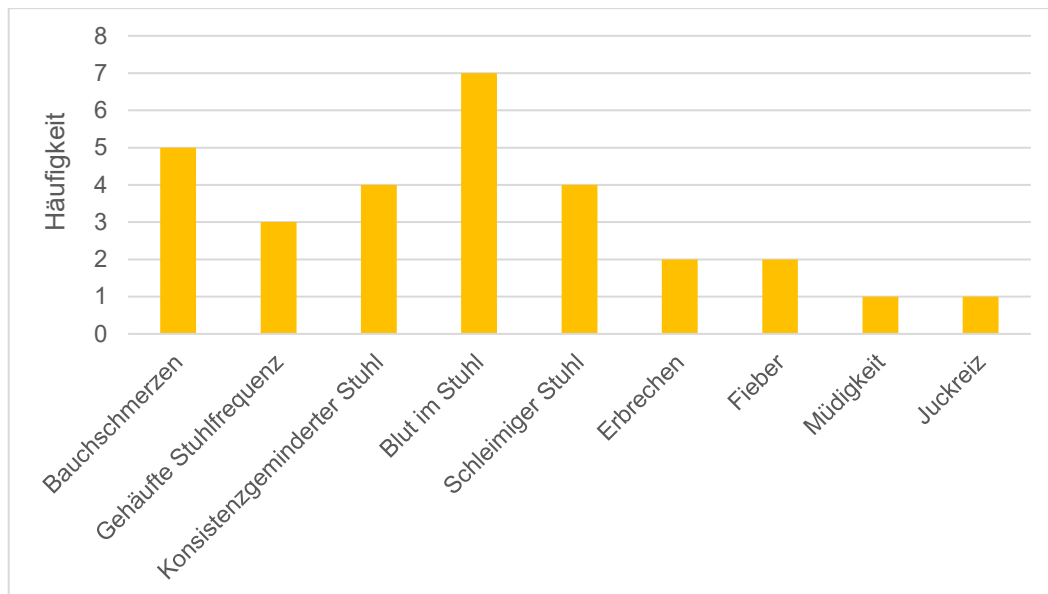


Abbildung 2, **Beschwerden bei klinischer Erstvorstellung.**

### 3.3. Laborveränderungen

Im initialen Labor waren bei 2 Kindern eine Leukozytose, bei 3 erhöhte CRP-Werte und bei 6 Kindern erhöhte Werte von BSG-1h aufgefallen. Der Wert der AP war bei 4, die Werte von GGT und den Aminotransferasen (ALT und AST) bei 7 Kindern erhöht. 4 Kinder hatten einen zu niedrigen Hämoglobinspiegel, 3 Kinder eine Thrombozytose. Die Werte von Albumin und Gesamtbilirubin sowie des Gerinnungsstatus waren bei allen Kindern im Normbereich (vgl. Tabelle 1).

Die Bestimmung der gesamt-IgG Spiegel sowie die Antikörperbestimmung wurde bei 7 von 8 Kindern durchgeführt. Dabei wurden bei allen erhöhte IgG-Spiegel sowie bei 6 Kindern erhöhte ANCA-Spiegel dokumentiert (vgl. Tabelle 2).

Parameter (Einheit)	Median [IQR]	Auffällig in % (n)
Leukozyten (G/L)	8,3 [6,7 - 12,4]	25 (2)
Thrombozyten (G/L)	408 [368,5 - 571,8]	38 (3)
Hämoglobin (g/dL)	11,5 [10,3 - 14,1]	50 (4)
CRP (mg/L)	5,5 [1,8 - 21,7]	38 (3)
BSG-1h (mm)	50 [40 - 58]	86 (6)*
GGT (U/L)	157 [84,8 - 220,8]	88 (7)
AST (U/L)	77,5 [50,3 - 93]	88 (7)
ALT (U/L)	96,5 [61,3 - 149,3]	88 (7)
AP (U/L)	381,5 [222 - 466]	50 (4)

Albumin (g/dL)	4,3	[3,8 - 4,6]	0 (0)
Bilirubin gesamt (mg/dL)	0,3	[0,2 - 0,5]	0 (0)
IgG	17,2	[13,7 - 22]	100 (7)*

Tabelle 1, **Laborparameter.**

„%“ = Anteil der Patient\*innen, „n“ = Anzahl der Patient\*innen

\*Bestimmung bei 7 von 8 Kindern erfolgt.

Autoantikörper	%	(n)
ANCA	86	(6)
p-ANCA	29	(2)
c-ANCA	29	(2)
x-ANCA	43	(3)
pr3-ANCA	57	(4)
ANA	29	(2)
SMA	29	(2)

Tabelle 2, **Autoantikörper.**

„%“ = Anteil der Patient\*innen, „n“ = Anzahl der Patient\*innen

Bestimmung bei 7 von 8 Kindern erfolgt.

### 3.4. Initiale Befunde

**Sonographisch** konnten bei 4 Kindern Veränderungen der Gallengänge gesehen werden, bei 2 war die Gallenblase auffällig, 3 Kinder hatten eine Hepatomegalie. Bei 6 Kindern wurden initial vergrößerte Lymphknoten im Bereich der Porta hepatis dokumentiert (vgl. Tabelle 4).

**Endoskopisch** wurde zur CED-Diagnostik bei 5 Patient\*innen eine Ösophagogastroduodenoskopie und Ileokoloskopie durchgeführt, bei 3 Patient\*innen nur eine Ileokoloskopie. Die CED-Diagnostik dieser 3 Patient\*innen erfolgte zu Beginn der 2000er Jahre, zu diesem Zeitpunkt war bei dringendem Verdacht einer CU eine zusätzliche ÖGD noch nicht obligat.

Bei 4 der 5 Patient\*innen zeigte sich die Magenschleimhaut entzündlich verändert, 1 Kind hatte eine Duodenitis und in 5 von 8 Patient\*innen zeigte sich ein Befall des terminalen Ileums. Das Zökum, Colon (C.) ascendens, C. transversum, C. descendens sowie das C. sigmoideum waren bei 6 und das Rektum bei 7 Patient\*innen entzündlich befallen. Bei 2 Kindern wurde in der initialen Endoskopie ein Polyp abgetragen (vgl. Tabelle 3 und Tabelle 4).

	1	2	3	4	5	6	7	8
Magen	n.d.	n.d.	n.d.	+	+	-	+	+
Duodenum	n.d.	n.d.	n.d.	-	-	+	-	-
terminales Ileum	-	+	-	+	+	+	-	+
Zoekum	+	+	-	+	+	-	+	+
C. ascendens	+	+	-	+	+	-	+	+
C. transversum	+	+	+	+	+	-	+	-
C. descendens	+	+	+	+	+	-	+	-
Sigmoid	+	+	+	+	+	-	+	-
Rektum	+	+	+	+	+	+	+	-

Tabelle 3, **Initiales endoskopisches Verteilungsmuster (CED).**

Die Patient\*innen sind mit 1-8 beziffert. „+“ = entzündlich veränderte Schleimhaut, „-“ = normale Schleimhaut, „n.d.“ = nicht durchgeführt.

In der **Cholangio-Pankreatikographie** (ERCP oder MRCP) imponierte der Ductus (D.) choledochus bei 3 Kindern auffällig, sowohl der rechte als auch der linke D. hepaticus waren bei jeweils 3 Kindern verändert, der D. cysticus war bei zwei Kindern und die intrahepatischen Gallengänge bei 4 Kindern auffällig (vgl. Tabelle 4). Bei 5 der 8 Kinder wurden initial bereits Kaliberschwankungen dokumentiert.

Im Zuge der Diagnostik wurde bei 6 Kindern eine **Leberbiopsie** durchgeführt. Zirkuläre Fibrose war in 5 Präparaten zu finden, portale Fibrose in 5, portoportale Fibrose in 4, duktiläre Proliferationen in einem Präparat und duktiläre Rarefizierung in 2 (vgl. Tabelle 4).

	% (n)
<b>Sonographie</b>	
Hepatomegalie	38 (3)
Gallengänge	50 (4)
Gallenblase	25 (2)
portale Lymphadenopathie	75 (6)
<b>Endoskopie*</b>	
Magen	80 (4)*
Duodenum	20 (1)*
Terminales Ileum	63 (5)
Zoekum	75 (6)

C. ascendens	75 (6)
C. transversum	75 (6)
C. descendens	75 (6)
Sigmoid	75 (6)
Rektum	88 (7)
Polyp	25 (2)
<b>Cholangio-Pankreatikographie**</b>	
D. choledochus	38 (3)
D. hepaticus dexter	38 (3)
D. hepaticus sinister	38 (3)
D. cysticus	25 (2)
D. pancreaticus	0 (0)
Intrahepatische Gallengänge	50 (4)
<b>Biopsie***</b>	
Zirkuläre Fibrose	83 (5)
Portale Fibrose	83 (5)
Portoportale Fibrose	67 (4)
Duktuläre Proliferationen	17 (1)
Duktuläre Rarefizierung	33 (2)

*Tabelle 4, Initiale pathologische Befunde.*

„%“ = Anteil der Patient\*innen, „n“ = Anzahl der Patient\*innen.

\*5 ÖGDs, 8 Ileokoloskopien. \*\*3 ERCPs, 5 MRCPs. \*\*\*6 Leberbiopsien.

### 3.5. Medikamentöse Therapie

Zur medikamentösen Therapie der CED erhielten 7 von 8 Kindern Azathioprin (Imurek), 5 von 8 Kindern Mesalazin (Salofalk oder Pentasa) und 6 von 8 Kindern benötigten Glukokortikoide zur Remissionsinduktion (initial bzw. bei Schub). Eines der 3 MC-Kinder erhielt zur initialen Remissionsinduktion EEN. Bei 3 Kindern erfolgte im Krankheitsverlauf der therapeutische Step-up zur anti-TNF- $\alpha$ -Therapie (Infliximab).

Zur medikamentösen Therapie der PSC erhielten alle 8 Kinder Ursodeoxycholsäure (Ursofalk).

### 3.6. Komplikationen im Krankheitsverlauf

5 von 8 Kindern erlitten nach der CED-Diagnose mindestens einen Krankheitsschub. Bei 2 Kindern wurde eine Appendektomie durchgeführt. Keine

weiteren CED-spezifischen Komplikationen oder operativen Eingriffe wurden dokumentiert.

Bei 4 von 8 Kindern trat im Krankheitsverlauf der PSC zumindest eine Komplikation auf. Dabei hatten 3 Kinder mindestens eine cholangitische Episode und bei einem Kind bestand der Verdacht auf eine cholangitische Episode. Eine interventionspflichtige Hauptgallengang-Strikture wurde dokumentiert. Bei 2 Kindern entwickelte sich ein portaler Hypertonus (vgl. Tabelle 5). Ösophageale Varizen traten bei diesen beiden erstmalig 8,9 Jahre und 6,9 Jahre nach PSC-Diagnose auf. Beide Kinder erhielten schließlich auch eine Lebertransplantation, u. z. 14,9 und 9,7 Jahre nach PSC-Diagnose, bzw. 6 und 2,75 Jahre nach dem erstmaligen Auftreten ösophagealer Varizen.

Komplikationen/Besonderheiten	% (n)
<b>CED</b>	
Schub	63 (5)
Appendektomie	25 (2)
sonstige	0
<b>PSC</b>	
Cholangitis	38 (3)
V.a. Cholangitis	13 (1)
Cholezystektomie	13 (1)
Strikture	13 (1)
Portaler Hypertonus	25 (2)
Lebertransplantation	25 (2)

*Tabelle 5, CED- und PSC-assoziierte Komplikationen.*

„%“ = Anteil der Patient\*innen, „n“ = Anzahl der Patient\*innen.

### 3.7. Einzelbeschreibung der Patient\*innen

Im folgenden Kapitel wird der individuelle Krankheitsverlauf der Patient\*innen beschrieben. Die Gliederung unterteilt sich in Anamnese und klinische Manifestation bei erstmaliger Vorstellung, initiale Laborwerte inklusive Antikörperstatus, die Befunde der initialen bildgebenden und histopathologischen Diagnostik, die durchgeführte Therapie sowie den individuellen Krankheitsverlauf inklusive krankheitsrelevanter Komplikationen.

## Patient 1, männlich

- CED-Diagnose mit 3 1/12 Jahren. Entität: CU (Paris Klassifikation E4)
- PSC-Diagnose mit 3 1/12 Jahren.

**Anamnese:** Im Alter von 3 Jahren wurde der Patient aufgrund breiig-flüssiger Stühle sowie Schleim- und Blutauflagerungen am Stuhl vorstellig.

**Diagnostik:** Im Labor wurden erhöhte Werte von GGT (184 U/L), AST (84 U/L), ALT (117 U/L), AP (483 U/L), BSG-1h (50 mm) und CRP (30 mg/L) sowie ein verminderter Hämoglobinwert (10,5 g/dL) festgestellt. Die gesamt-IgG-Spiegel (13,2 g/L) waren leicht erhöht, SMA positiv und der ANCA-Status unauffällig.

*Sonographisch* wurden eine Hepatomegalie, ein wandverdickter Ductus hepatocholedochus und vergrößerte Lymphknoten im Bereich der Leberpforte festgestellt. *Endoskopisch* (Ileokoloskopie) wurde eine Pancolitis ulcerosa diagnostiziert. Die *Leberbiopsie* zeigte entzündlich infiltrierte, ödematöse Portalfelder mit konzentrischer Fibrose um intrahepatische Gallenwege. Anhand von Gangunregelmäßigkeiten des Ductus hepatocholedochus, des linken und rechten Ductus hepaticus sowie Kalibersprüngen und intrahepatischen Gallengangabbrüchen in der *ERCP* konnte die PSC-Diagnose bestätigt werden.

**Verlauf:** Nach Diagnose wurde die Therapie mit Pentasa (Mesalazin), Imurek (Azathioprin) und Ursosalk (Ursodeoxycholsäure) eingeleitet. Der Patient erhielt initial Cortison und befand sich 8 Wochen nach Therapiebeginn von Seiten der CED in Remission. Unter Imurek- und Pentasakarenz, die nach 4 Jahre langer Remission von den Eltern gewünscht wurde, zeigten sich steigende Leberenzyme und hohe Calprotectinwerte (vgl. Abbildung 3, 2007-2010), bei einem klinisch beschwerdefreien Patienten. Endoskopisch war jedoch eine rechtsseitige Colitis mit unauffälligem terminalem Ileum auffällig, weshalb die Therapie mit 5-ASA Medikation wieder begonnen wurde. Unter dieser verblieb der Patient seither klinisch und endoskopisch in Remission.

Die PSC zeigte sich in allen Surveillance-Untersuchungen fortschreitend. Nach Therapiebeginn kam es initial zu einer Normalisierung der GGT-Werte für ca. drei Jahre. Im weiteren Krankheitsverlauf wurden rezidivierend hohe Werte dokumentiert (vgl. Abbildung 3). 16 Jahre nach Diagnosestellung wurde das Bild einer inzipienten Zirrhose beschrieben, bisher ohne portale Gastropathie. In der

letzten Kontroll-MRCP zeigten sich deutliche Kaliberunregelmäßigkeiten sowie die Rarefizierung einzelner Gallengänge und eine kurzstreckige Stenose des Ductus hepatocholedochus. Komplikationen der PSC erlitt der Patient bisher keine.

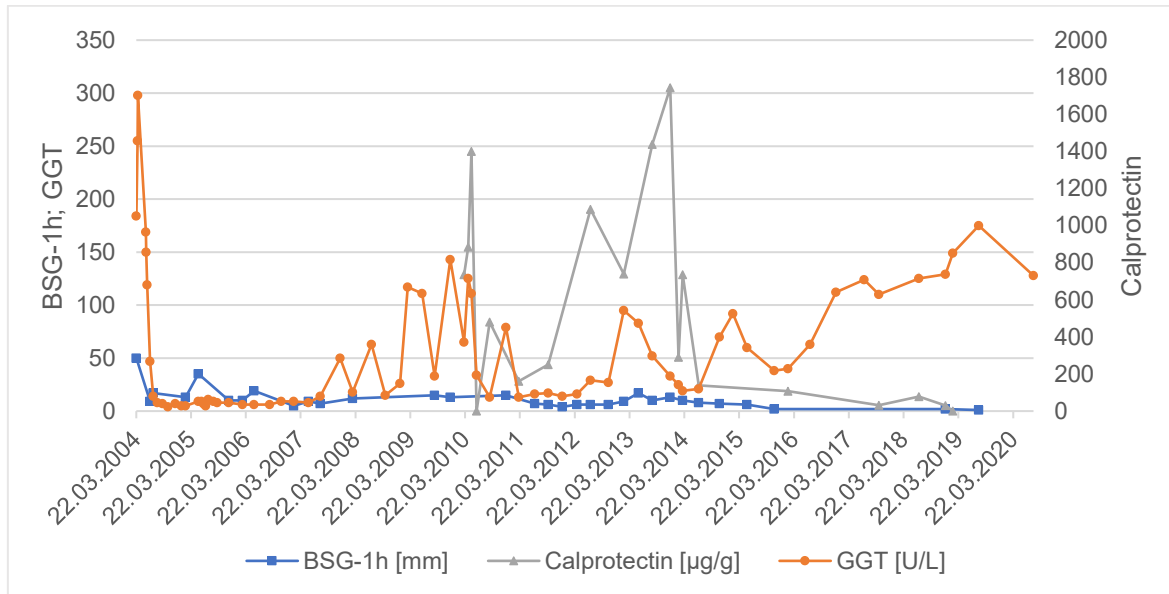


Abbildung 3, P. 1. **Laborverlauf ab klinischer Erstvorstellung.**

04/2004 CED-Diagnose, 05/2004 PSC-Diagnose.

Therapie: Mesalazin ab 05/2004 (Auslassversuch 2007-2010), Azathioprin 05/2004-2007, Ursodeoxycholsäure ab 05/2004.

#### Patientin 2, weiblich

- CED-Diagnose mit 2 10/12 Jahren. Entität: CU (Paris Klassifikation E4)
- PSC-Diagnose mit 4 8/12 Jahren.

**Aktuelle Anamnese und zusätzliche klinische Vorgeschichte:** Bei der Patientin wurde bereits im Alter von 2 Jahren und 10 Monaten eine CU diagnostiziert. Anamnestisch waren seit dem 15. Lebensmonat Schleim- und Blutauflagerungen am Stuhl sichtbar, der Allgemeinzustand des Kindes war jedoch nie eingeschränkt. Endoskopisch (Ileokoloskopie) lag eine hämorrhagische Pancolitis mit histologischer Beteiligung des terminalen Ileums vor. Initial waren bereits erhöhte Werte der BSG (bei normalen CRP-Werten), ein erniedrigter Hämoglobinspiegel sowie erhöhte Werte der Aminotransferasen und GGT aufgefallen, jedoch wurde eine weitere Abklärung einer Hepatopathie abgelehnt. Die initiale Therapie bestand aus Salofalk (Mesalazin).

Mit 4 Jahren und 8 Monaten wurde die Patientin aufgrund blutiger Stühle erneut vorstellig, die Stuhlfrequenz war gehäuft, sie beklagte Kopf- und Bauchschmerzen

sowie Müdigkeit. Laut Anamnese war die Medikation inkonsequent eingenommen worden und es kam zum ersten Schub der Erkrankung. *Endoskopisch* lag das Bild einer fibrinös-hämorrhagischen Pancolitis mit terminaler Ileitis vor. Während des stationären Aufenthaltes zur Steroid-Therapie des ersten CU-Schubes erfolgte aufgrund persistierend erhöhter Werte der Aminotransferasen, der GGT, BSG und rezidivierend erhöhter Werte von AP schließlich die Abklärung einer begleitenden Hepatopathie.

**Diagnostik:** Zu diesem Zeitpunkt waren im Labor die Werte von GGT (72 U/L), AST (75 U/L), ALT (81 U/L), BSG (44 mm) und die Thrombozytenzahl (585 G/L) erhöht und der Hämoglobinspiegel (7,3 g/dL) niedrig. Die Werte von CRP (5 mg/L) und AP (191 U/L) befanden sich im Normbereich. Ein erhöhter Gesamt-IgG-Spiegel (23,1 g/L) sowie positive Titer für pr3-ANCA und ANA wurden dokumentiert.

*Sonographisch* waren eine Hepatomegalie, multiple vergrößerte Lymphknoten am Leberhilus sowie eine wandverdickte Gallenblase auffällig. In der *Leberbiopsie* zeigte sich eine ausgeprägte portale und portoportale Fibrose vom biliären Typ sowie eine duktal zirkuläre Fibrose. Die Diagnose PSC wurde mittels *ERCP* bestätigt, der Ductus choledochus imponierte plump, intrahepatische Gallengänge wiesen geringe Wandunregelmäßigkeiten auf.

**Verlauf:** Die Therapie wurde auf Imurek (Azathioprin), Pentasa (Mesalazin) und Ursofalk (Ursodeoxycholsäure) erweitert und der Schub zusätzlich mit Cortison behandelt. 2 Monate nach Umstellung der Medikation, sowie in den weiteren Verlaufskontrollen, verblieb die Patientin von Seiten der CU stets in Remission, es erfolgte allerdings eine Appendektomie bei ulzerophlegmenöser Appendizitis.

Die PSC entwickelte sich über die Jahre progredient. Bei polypöser Gallenblase erfolgte die laparoskopische Cholezystektomie. Nach selbstständigem Absetzen der Azathioprinmedikation kam es zum Ansteigen der Transaminasen und Cholestasewerte (vgl. Abbildung 4: 02/2010). Daraufhin entwickelte die Patientin einen Sklerenikterus und beklagte Pruritus. 9 Jahre und 2 Monate nach der PSC-Diagnose kam es zum Auftreten ösophagealer Varizen, die in weiterer Folge interventionsbedürftige Varizen wurden, bei insgesamt progredienter Zirrhose und portalem Hypertonus. Jährliche Surveillance MRCPs zeigten eine stetige Befundprogredienz der PSC, mit typischer perlschnurartiger Konfiguration der

Gallengänge, der zirrhotische Umbau der Leber war insbesondere in den Lebersegmenten mit den deutlichsten Gallengangsalterationen zu beobachten. Laborparametrisch wurden rezidivierend erhöhte Werte der BSG als auch GGT dokumentiert (vgl. Abbildung 4). 14 Jahre und 11 Monate nach PSC-Diagnose erhielt die Patientin eine Lebertransplantation.

Im Follow-up, 4 Jahre nach der Transplantation, waren multiple Cholangitiden bei Stenosen des linken Gallengangsystems dokumentiert, mittels Drainage konnte eine Besiedelung mit *Escherichia coli* und *Enterococcus faecium* festgestellt werden. Nach Transplantation erlitt die Patientin einen Colitisschub, seit diesem befindet sie sich von Seiten der CED wieder in Remission.

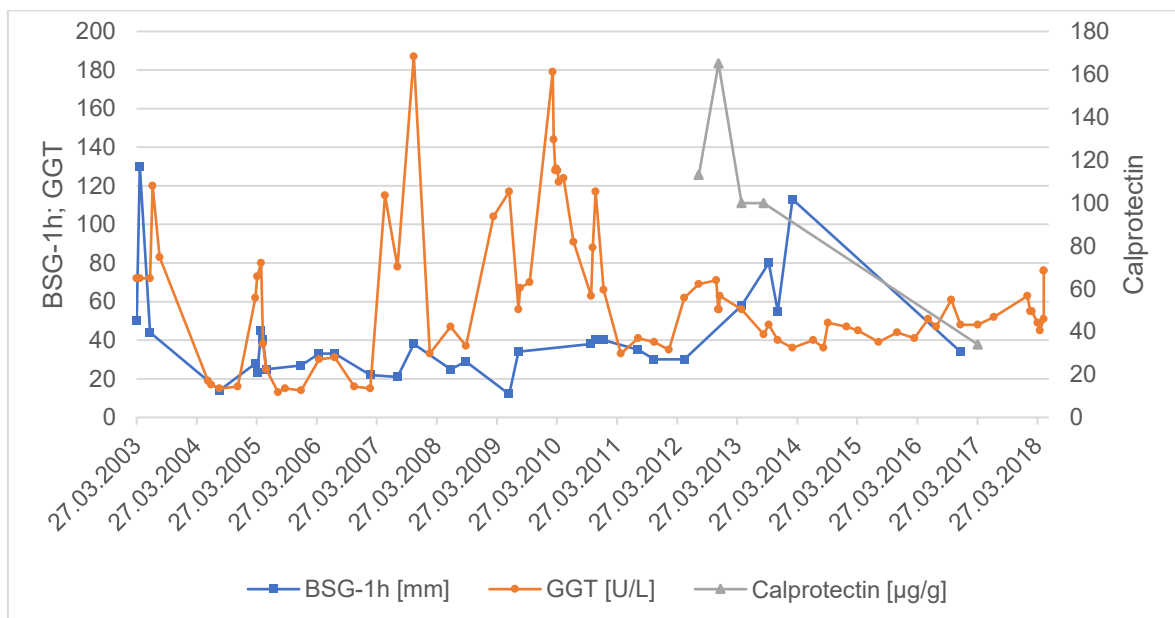


Abbildung 4, P. 2. **Laborverlauf ab erneuter klinischer Vorstellung bis LTX.**

08/2001 CED-Diagnose, 06/2003 PSC-Diagnose. 11/2007 Cholezystektomie, 08/2012 erste ösophageale Varizen, 12/2012 Appendektomie, 09/2013 Zirrhose, 05/2018 Lebertransplantation.

Therapie: Mesalazin 08/2001-10/2008, erneut seit 10/2013, Azathioprin seit 06/2003 (Unterbrechung: 02/2010-03/2010, 12/2012-01/2013), Ursodeoxycholsäure ab 06/2003.

### Patient 3, männlich

- CED-Diagnose mit 8 5/12 Jahren. Entität: CU (Paris Klassifikation E3)
- PSC-Diagnose mit 8 5/12 Jahren.

**Anamnese:** Der Patient wurde im Alter von 8 Jahren und 5 Monaten vorstellig. Anamnestisch waren die Stühle bereits ein Jahr lang deutlich konsistenzgemindert. Konsultationsgrund waren hinzukommende, seit 3 Monaten rezidivierend

auftretende Blutauflagerungen und Schleimbeimengungen bei sonstiger Beschwerdefreiheit.

**Diagnostik:** Bereits im initialen Labor waren erhöhte Werte von GGT (181 U/L), AP (642 U/L), AST (96 U/L), ALT (160 U/L) und BSG (58 mm nach 1h) auffällig. Der CRP-Wert war im Normbereich (5 mg/L). Im Antikörperstatus zeigten sich die Titer von x-ANCA und SMA positiv, die Spiegel der Gesamt-IgG waren erhöht (13,7 g/L). Der Patient wurde unmittelbar auf das Vorliegen einer CED mit begleitender Hepatopathie untersucht.

*Endoskopisch* (Ileokoloskopie) ergab sich der Befund einer milden Colitis, histologisch mit Befall vom Rektum bis zum Colon transversum. Ein entzündlicher Polyp im Colon sigmoideum wurde abgetragen. *Sonographisch* konnten multiple vergrößerte Lymphknoten im Bereich des Leberhilus dargestellt werden. In der *Leberbiopsie* war die Leberarchitektur erhalten. Im histologischen Befund wurden gering portoportale Fibrose, zirkuläre Fibrose um erhaltene Gallengänge, Rarefizierung interlobulärer Gallengänge, herdförmig vermehrte Fibrose sowie gering duktiläre Proliferation dokumentiert. In der *ERCP* zeigte sich der rechte Leberlappen betroffen, bei Kaliberschwankungen des rechten Ductus hepaticus und unauffälligem linken Ductus hepaticus.

**Krankheitsverlauf:** Nach Diagnose wurde die Therapie mit Pentasa (Mesalazin), Imurek (Azathioprin) und Ursofalk (Ursodeoxycholsäure) eingeleitet, unter dieser kam es zur Normalisierung der Stühle sowie zum Absinken der Aminotransferasenwerte (vgl. Abbildung 5). 1 Monat nach CU-Diagnose trat ein Schub der CED auf, der erfolgreich mit Cortison behandelt wurde. 3 Jahre nach CED-Diagnose erfolgte eine Appendektomie bei Appendizitis phlegmonosa. Aufgrund der langjährigen, endoskopisch bestätigten Remission nach initialem erstem Schub, wurde 5 Jahre nach Diagnosestellung Salazopyrin abgesetzt. 7 Jahre nach Diagnose wurde, ohne Verschlechterung der Symptomatik, auch Imurek abgesetzt. Der Patient blieb von Seiten der CU in klinischer und endoskopischer Remission.

Die PSC zeigte in den Surveillance-Untersuchungen eine deutliche Befundprogredienz: 6,5 Jahre nach Diagnose wurde ein zirrhotischer Umbau des Leberparenchyms, eine Hepatosplenomegalie sowie eine deutlich

hypervaskularisierte Milz dokumentiert. Nach einer ersten Cholangitisepisode wurde in den Kontrollen ein deutliches Fortschreiten der Zirrhose mit portalem Hypertonus und der Entwicklung von Umgehungskreisläufen bei rekanalisiertem Ligamentum teres hepatis festgestellt. Der Patient wurde 6 Jahre und 11 Monate nach der initialen PSC-Diagnose auf die Transplantationsliste gesetzt. Es kam erstmalig zum Auftreten interventionspflichtiger Ösophagusvarizen sowie zu äußeren und inneren Hämorrhoiden. Insgesamt erlitt der Patient 3 cholangitische Episoden, die letzte nach einer Stentimplantation mittels ERCP, welche aufgrund einer interventionspflichtigen HauptgallengangsstrikTUR durchgeführt wurde. In der letzten abdominalen MRT und MRCP der Leber zeigten sich die intrahepatischen Gallenwege massiv dilatiert mit multiplen Stenosen, ein fibrotischer Tumor am Leberhilus sowie paraaortal kontrastmittelaufnehmende Strukturen. 9 Jahre und 8 Monate nach PSC-Diagnose erfolgte die Lebertransplantation.

9 Jahre nach Transplantation zeigte sich kein Hinweis einer rekurrenten PSC, es kam zu keinen Cholangitiden. Von Seiten der CED verblieb der Patient in Remission.

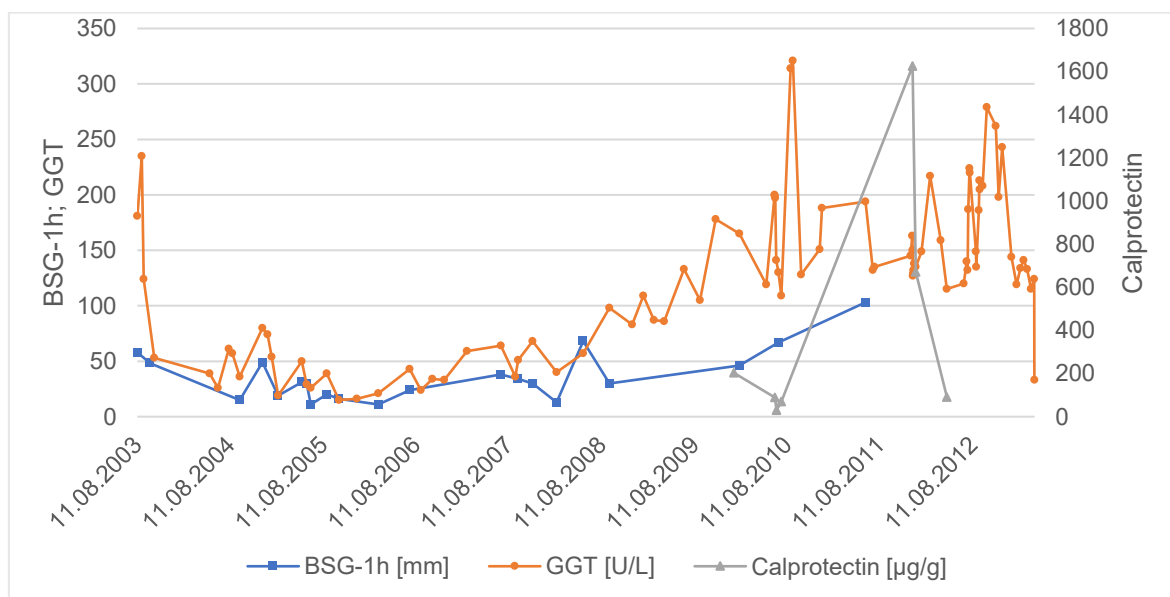


Abbildung 5, P. 3. **Laborverlauf ab klinischer Erstvorstellung bis LTX.**

08/2003 CED- und PSC-Diagnose. 10/2006 Appendektomie, 06/2010 Cholangitis, 07/2010 erste Ösophagusvarizen, 12/2011 Cholangitis, 07/2012 Main bile duct stricture und Cholangitis, 04/2013 LTX. Therapie: Mesalazin 08/2003-02/2008, Azathioprin 08/2003-06/2010, Ursodeoxycholsäure seit 08/2003.

#### Patient 4, männlich

- CED-Diagnose mit 10 1/12 Jahren. Entität: CU (Paris Klassifikation E4)
- PSC-Diagnose mit 10 1/12 Jahren.

**Anamnese:** Der Patient wurde im Alter von 10 Jahren und 1 Monat nach einer Episode mit diffusen Bauchschmerzen, rezidivierender Diarrhoe und Hämatochezie vorstellig. In der Familienanamnese war eine CU-Erkrankung des Vaters zu erheben.

**Diagnostik:** Initial waren bereits die Werte von GGT (233 U/L), AST (63 U/L), ALT (74 U/L), BSG (58 mm) und CRP (20 mg/L) erhöht, der Wert von AP (393 U/L) war im Normbereich. Im Stuhl war das Calprotectin (657 µg/g) erhöht und der Hämokkult-Test positiv. Die Spiegel der Gesamt-IgG (19,2 g/L) waren erhöht, im Antikörperstatus waren Titer für p-ANCA, pr3-ANCA, x-ANCA und ANA positiv.

*Endoskopisch* (ÖGD und Ileokoloskopie) wurde eine CU diagnostiziert. Der histologische Befund ergab das Bild einer Pancolitis ulcerosa, mit stärkster Entzündungsaktivität im Rektum, Colon ascendens und Zoekum, sowie fokalen Entzündungen im terminalen Ileum und im Corpus des Magens.

2 Wochen nach CED-Diagnose kam es zum klinischen Bild einer akuten Cholangitis, welche sich unter Antibiose besserte. Aufgrund dieser und der bereits initial aufgefallenen erhöhten Werte der Aminotransferasen und der GGT erfolgte die Diagnostik hinsichtlich einer begleitenden Hepatopathie. In der *MRCP* imponierten Abschnitte des Ductus hepatocholedochus und des linken Ductus hepaticus gering dilatiert, ohne eindeutige Zeichen einer PSC. Verifiziert wurde die PSC-Diagnose mittels *Leberbiopsie*. Diese zeigte eine chronische Portalfeldentzündung mit zirkulär sklerosierender Cholangitis, partieller Destruktion von septalen Gallengängen und biliärer Grenzonenaktivität bei Fibrose vom biliären Typ.

**Verlauf:** Der Patient erhielt medikamentös zunächst Salofalk (Mesalazin), Imurek (Azathioprin) und Ursafalk (Ursodeoxycholsäure). Ein erster Schub 2 Wochen nach CU-Diagnose wurde mit Aprednisolon therapiert. Der Patient zeigte sich 8 Wochen nach eingeleiteter Therapie in klinischer und laborchemischer Remission, die im Verlauf auch endoskopisch bestätigt wurde. Nach 5 Jahren zeigten sich verminderte 6-Thioguanin Wirkspiegel, die daraufhin vorgezogene Surveillance-Endoskopie zeigte eine Pancolitis mit hochgradiger Entzündungsaktivität vom Zoekum bis Colon transversum, bei klinisch unauffälligem Patienten. Zudem entwickelte der Patient eine Salazopyrin-Unverträglichkeit, woraufhin dieses abgesetzt wurde. Aufgrund

endoskopisch erneut bestätigter hochgradiger, rechtsseitiger Colitis mit Zellatypien in der Histologie, wurde die Biologika-Therapie mit Inflectra (Infliximab) eingeleitet. Unter dieser zeigte sich der Patient bis zur letzten Surveillance endoskopisch in Remission, trotz Entwicklung von Antikörpern und subtherapeutischen Wirkspiegeln. Nach Einleiten der Biologika-Therapie kam es zu einer Normalisierung der Calprotectin-Werte im Stuhl und ein Jahr später sanken auch die GGT-Werte (vgl. Abbildung 6).

In den MRCP-Verlaufskontrollen zeigten sich langsam Zeichen der Progression sowie persistierende entzündliche Lymphknoten im Bereich der Porta hepatis. 6 Jahre nach PSC-Diagnose lagen signifikante Kalibersprünge extra- und intrahepatischer Gallengänge mit prästenotischen Dilatationen vor, der Ductus pancreaticus wies deutliche Kalibersprünge auf. Nach IFX-Einleitung ergab sich in der PSC-Surveillance mittels MRCPs bisher keine weitere Befundprogression. Im Langzeit-Verlauf ist nach initialer 3-jähriger Normalisierung ein rezidivierendes Ansteigen der Laborparameter zu beobachten. Die GGT erreichte die höchsten Werte nach Beendigung der Mesalazin-Therapie (vgl. Abbildung 6).

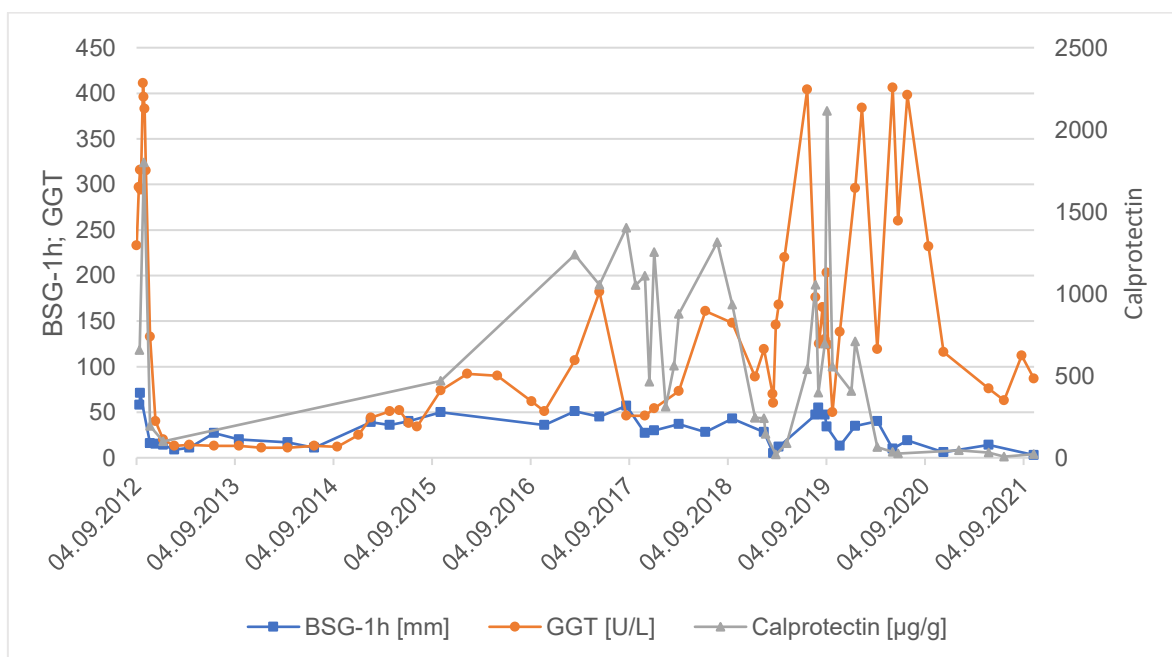


Abbildung 6, P. 4. **Laborverlauf ab klinischer Erstvorstellung.**

09/2012 CED-Diagnose, 10/2012 PSC-Diagnose. 10/2012 Akute Cholangitis, Endoskopische Aktivität: 12/2018, 07/2019.

Therapie: Mesalazin 09/2012-02/2019 (abgesetzt aufgrund von Unverträglichkeit), Azathioprin 11/2012-07/2020 (abgesetzt aufgrund bestehender Remission), Ursodeoxycholsäure seit 11/2012, Biologika seit 08/2019.

## Patient 5, männlich

- CED-Diagnose mit 10 9/12 Jahren. Entität: MC (Paris Klassifikation A1b, L2, L4a, B1)
- PSC-Diagnose mit 11 2/12 Jahren.

**Anamnese:** Zum Zeitpunkt der initialen Vorstellung im Alter von 10 Jahren und 9 Monaten berichtete der Patient von einer seit 5 Wochen bestehenden Episode mit rezidivierendem Fieber, abendlichem Erbrechen, Hämatochezie und gelegentlichen Bauchschmerzen.

**Diagnostik:** Initial waren die Werte von GGT (634 U/L), AST (46 U/L), ALT (57 U/L), CRP (22,3 mg/L) und der BSG-1h (125 mm) stark erhöht, der Wert von AP (415 U/L) im Normbereich, der Hämokult-Test positiv sowie hohe Calprotectin-Werte (> 1800 µg/g) im Stuhl auffällig. Die Gesamt-IgG-Spiegel (16,1 g/L) waren gering erhöht und Titer für c-ANCA und pr3-ANCA positiv.

Die abdominelle *Sonographie* war unauffällig. In der *Endoskopie* (ÖGD und Ileokoloskopie) wurden eine Pangastritis (*Helicobacter pylori* positiv) sowie eine Pankolitis mit entzündeter Ileozökalklappe festgestellt und ein MC diagnostiziert.

In der *MRCP* imponierte der Ductus hepaticus sinister prominent und der Ductus cysticus atypisch verlaufend. Erst mittels *Leberbiopsie*, in der sich der Befund einer chronischen Portalfeldentzündung mit geringer portaler Fibrose und inkompletter portoportaler Fibrose, sowie Gallengangsalterationen und indirekten Cholestasezeichen präsentierte, wurde die PSC diagnostiziert.

**Verlauf:** Die EEN zur Therapieeinleitung wurde abgelehnt, stattdessen wurde die CED initial mit Steroiden behandelt und Imurek (Azathioprin) eingeleitet. Die Therapie wurde nach der PSC-Diagnose um Ursofalk (Ursodeoxycholsäure) erweitert. Im Krankheitsverlauf traten 2 Krankheitsschübe der CED auf, welche mit Aprednisolon behandelt wurden. Der zweite CED-Krankheitsschub war prolongiert, es zeigte sich koloskopisch eine sehr vulnerable, blutende Mukosa und es bestand eine transfusionspflichtige Anämie. Unter Aprednisolon kam es zur Besserung, ein Step-up zur anti-TNF- $\alpha$ -Therapie (mittels Induktion von Remicade) führte zum erstmaligen Erreichen der vollständigen klinischen und endoskopischen Remission. Im klinischen Follow-up blieb der Patient trotz fluktuierend subtherapeutischer Wirkspiegel in Remission.

Im Krankheitsverlauf der PSC bestand einmal klinischer Verdacht auf Cholangitis, diese wurde antibiotisch behandelt. In den Surveillance-MRCPs zeigten sich wiederholt stabile Befunde ohne wesentliche Befundänderung.

Im Langzeit Verlauf sind die GGT-, BSG- und Calprotectin-Werte rezidivierend stark erhöht. Nach Einleitung der Biologika-Therapie kam es zum Absinken der Laborparameter (vgl. Abbildung 7).

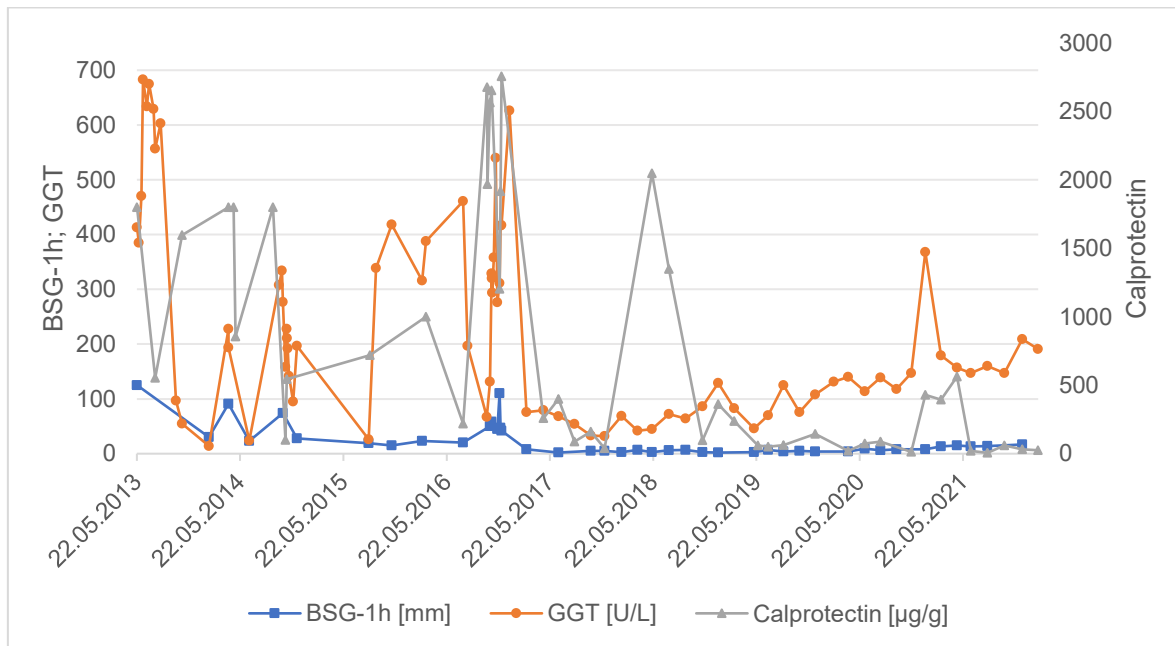


Abbildung 7, P. 5. **Laborverlauf ab klinischer Erstvorstellung.**

05/2013 CED-Diagnose, 10/2013 PSC-Diagnose. Schub 04/2014, 10/2016, V.a. Cholangitis 11/2014.

Therapie: Azathioprin 07/2013-05/2018, Ursodeoxycholsäure seit 11/2013 (von 11/2016-01/2019 pausiert), Biologika seit 11/2016, Steroidtherapie 06/2013 (Therapiebeginn), 04/2014 (Schub), 10/2016 (Schub).

#### Patient 6, männlich

- CED-Diagnose mit 16 9/12 Jahren. Entität: MC (Paris Klassifikation A1b, L3, L4a, B1)
- PSC-Diagnose: 18 5/12 Jahren.

**Aktuelle Anamnese und zusätzliche klinische Vorgeschichte:** Die CED wurde bereits in einem anderen Krankenhaus diagnostiziert, nachdem der Patient dort mit diffusen Bauchschmerzen seit dem 15. Lebensjahr und einer ersten Episode von reinem Blutstuhl vorstellig wurde. Familienanamnestisch war ein MC des Großvaters bekannt.

In der dort durchgeführten diagnostischen *Endoskopie* (ÖGD und Ileokoloskopie) wurde ein entzündlicher Befall des Duodenums, der Bauhin'schen Klappe sowie

des Rektums dokumentiert. Im Verlauf war in abdominellen *MRTs* ein entzündlicher Konglomerattumor im rechten kleinen Becken sowie ein wandverdicktes terminales Ileum aufgefallen. Auch mild erhöhte Werte von ALT und GGT wurden dokumentiert. Aufgrund eines prolongierten Schubes wurde der Patient zur Einleitung einer Biologika-Therapie schließlich der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz zugewiesen, die dort auch erfolgte (Inflectra nach Induktionsschema). Parallel wurde die Steroidmedikation des Patienten ausgeschlichen. Nach dem Erreichen klinischer Remission zeigte sich in einer Kontroll-MRT des Abdomens eine deutliche Befundbesserung.

**Diagnostik:** Zum Zeitpunkt der PSC-Diagnose war der Wert der AP (216 U/L) gering erhöht, die restlichen Laborwerte unauffällig. Die Gesamt-IgG-Spiegel oder ein Antikörperprofil wurden nicht erhoben.

In der abdominellen *Sonographie* zeigte sich eine vergrößerte Leber mit inhomogenem Parenchym. Die *MRCP* ergab den Befund von Kaliberunregelmäßigkeiten eines zentralen Gallengangs sowie der Rarefizierung intrahepatischer Gallengänge. Somit wurde die PSC-Diagnose gestellt und die Therapie mit Ursofalk (Ursodeoxycholsäure) eingeleitet. Es erfolgte keine Leberbiopsie.

**Verlauf:** Klinische Remission des MC wurde nach der 7. Inflectra Infusion erreicht. Trotz subtherapeutischer Spiegel sowie vorliegender Antikörper verblieb der Patient klinisch in Remission, diese wurde auch in einer Kontroll-Ileokoloskopie bestätigt. Nach IFX-Einleitung zeigte sich eine Normalisierung der Calprotectin- und GGT-Spiegel, die BSG-Werte waren unter der Therapie unauffällig (vgl. Abbildung 8). Im Verlauf durchgeführte MRTs und MRCPs des Oberbauches zeigten eine milde Steatosis hepatis, ohne Hinweise auf eine Progression der PSC.

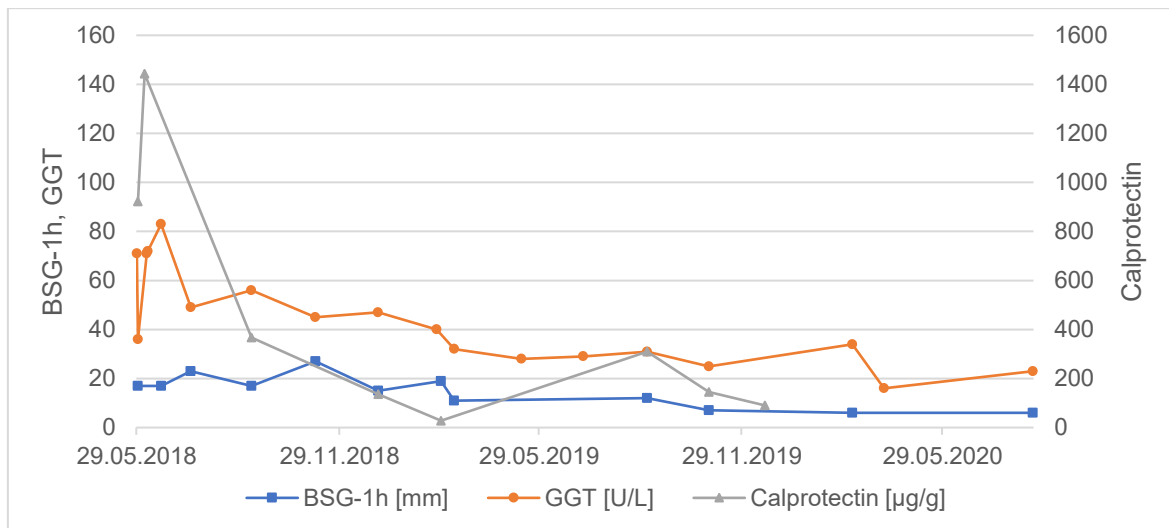


Abbildung 8, P. 6. **Laborverlauf ab Übernahme von auswärtigem Krankenhaus.**

11/2017 CED-Diagnose, 07/2019 PSC-Diagnose. 05/2018 prolongierter Schub.

Therapie: Induktion Inflectra 06/2018, Ursodeoxycholsäure seit 10/2019, Cortison 05/2018 (Schub).

#### Patient 7, männlich

- CED-Diagnose mit 15 7/12 Jahren. Entität: CU (Paris Klassifikation E4)
- PSC-Diagnose mit 15 8/12 Jahren.

**Anamnese:** Der Patient wurde im Alter von 15,5 Jahren mit seit 3 Wochen bestehender Hämatochezie und konsistenzgemindertem Stuhl vorstellig. 1 Jahr zuvor wurden im Rahmen einer Influenzainfektion erhöhte Leberwerte festgestellt. In der Familienanamnese war beim Vater ein Diabetes mellitus Typ 1, bei der Mutter eine Hypothyreose zu erheben.

**Diagnostik:** Zum Zeitpunkt der Konsultation waren die Werte von GGT (133 U/L), AST (80 U/L) und ALT (112 U/L) sowie der BSG-1h (40mm) erhöht. Die Werte von CRP (0,7 mg/L) und AP (240 U/L) waren im Normbereich. Im Antikörperstatus waren p-ANCA, x-ANCA und pr3-ANCA positiv sowie die Spiegel der Gesamt-IgG (22 g/L) erhöht. Im Stuhl wurden erhöhte Werte von Calprotectin (598 µg/g) sowie okkultes Blut nachgewiesen.

**Sonographisch** imponierte die Leber grenzwertig groß, mit multiplen vergrößerten Lymphknoten im Bereich der Leberpforte. In der **Endoskopie** (ÖGD und Ileocolonoskopie) zeigte sich der Befund einer geringgradigen Antrum- und Corpusgastritis sowie einer Pancolitis, mit stärkstem Ausmaß der Entzündung im Colon ascendens bei unauffälligem terminalem Ileum. Aufgrund der erhöhten Gesamt-IgG sowie der rezidivierend hohen GGT-Werte wurde eine **MRCF**

durchgeführt, mit dem Befund mehrerer kurzstreckiger, höhergradiger Stenosen des linken und rechten Ductus hepaticus. Diese imponierten deutlich schmalkalibriger als der Ductus cysticus oder der Ductus choledochus. Der Ductus choledochus war spindelförmig dilatiert.

**Verlauf:** Die initiale Therapie nach CED-Diagnose wurde mit Salofalk (Mesalazin) eingeleitet und 2 Wochen später um Imurek (Azathioprin) ergänzt. Nach diagnostischer MRCP wurde die Therapie um Ursofalk (Ursodeoxycholsäure) erweitert, unter dieser kam es zur Normalisierung der GGT-Werte (vgl. Abbildung 9). Die Kolitis zeigte sich in den weiteren klinischen Kontrollen in Remission, die auch endoskopisch bestätigt werden konnte.

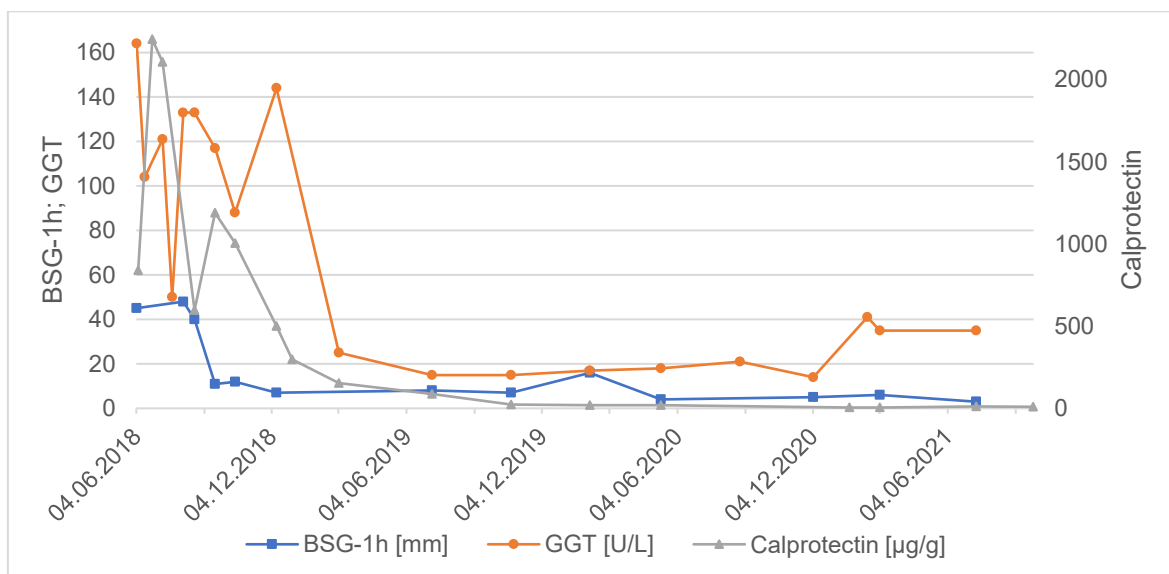


Abbildung 9, P. 7. **Laborverlauf ab klinischer Erstvorstellung.**

07/2018 Diagnose CU, 08/2018 Diagnose PSC.

Therapie: Mesalazin ab 08/2018, Azathioprin ab 08/2018, Ursodeoxycholsäure ab 12/2018.

#### Patientin 8, weiblich.

- CED-Diagnose mit 13 8/12 Jahren. Entität: MC (Paris Klassifikation A1b, L3, L4a, B1, G0)
- PSC-Diagnose mit 13 9/12 Jahren.

**Anamnese:** Die Patientin wurde im Alter von 13 Jahren und 1 Monat mit „Verdacht auf Hepatopathie“ bei erhöhten Cholestasewerten und erhöhten Werten der Aminotransferasen von einer anderen Klinik zugewiesen. 30 Tage zuvor suchte die Patientin diese aufgrund von Erbrechen und rechtsseitigen Oberbauchschmerzen auf. Anamnestisch bestand seit einem Jahr vermehrt Juckreiz, die Stuhlanamnese

war unauffällig. Es lagen keine Vorerkrankungen vor, in der Familienanamnese war eine Polypose des Dickdarms bei Vater und Großvater zu erheben.

**Diagnostik:** Zum Zeitpunkt der Diagnostik fielen im Labor erhöhte Werte für AP (370 U/L), GGT (123 U/L), AST (146 U/L) sowie ALT (160 U/L) auf. Zudem zeigte sich c-ANCA Positivität und erhöhte gesamt-IgG-Spiegel (17,2 g/L). Der Wert von CRP (< 0,6 mg/L) war unauffällig, die BSG initial nicht bestimmt worden. Im Stuhl wurde kein okkultes Blut nachgewiesen und der Calprotectinwert war erhöht (342 µg/g).

*Sonographisch* imponierten die intra- und extrahepatischen Gallenwege wandverdickt und dilatiert, die Gallenblase prall, wie bei einem Hydrops. Im Bereich der Leberpforte wurde ein Lymphknotenkonvolut dokumentiert. Mittels abdomineller *MRT* wurde die portale Lymphadenopathie bestätigt sowie eine Hepatomegalie mit Kissingphänomen zur Milz festgestellt. In der *MRCP* zeigten sich akzentuierte intrahepatische Gallengänge, ein atypisch verlaufender Ductus cysticus und ein dilatierter Ductus hepatocholedochus, der wie eine Choledochuszyste imponierte.

6 Monate später erfolgte die diagnostische *Endoskopie* (ÖGD und Ileokoloskopie). Es zeigte sich eine fokale Antrumgastritis. Die Schleimhaut im terminalen Ileum sowie im Zoekum bis zum Colon ascendens war entzündlich verändert, distal der rechten Colonflexur war die Schleimhaut unauffällig. Der Dünndarm imponierte in der *MRT* unauffällig. 1 Monat später wurde die diagnostische *Leberbiopsie* durchgeführt, mit dem Befund einer chronischen Portalfeldentzündung, periduktaler Sklerose, atrophiertem Gallenwegsepithel, biliärer Fibrose, porto-portalen Bindegewebssepten sowie ausgeprägten Cholestasezeichen.

**Verlauf:** Die Therapie wurde initial mit EEN begonnen und mit Imurek (Azathioprin) und Ursofalk (Ursodeoxycholsäure) fortgeführt. Daraufhin zeigte sich die Patientin in den weiteren Verlaufskontrollen klinisch beschwerdefrei. Im Laborverlauf zeigten sich nach Therapieeinleitung eine Normalisierung der zu Beginn erhöhten GGT- und Calprotectin-Werte. Die BSG wurde erst im späteren Krankheitsverlauf erhoben und zeigte unauffällige Werte (vgl. Abbildung 10).

Eine Verlaufs-*MRCP* zeigte keine Befundänderung zur Erstuntersuchung.

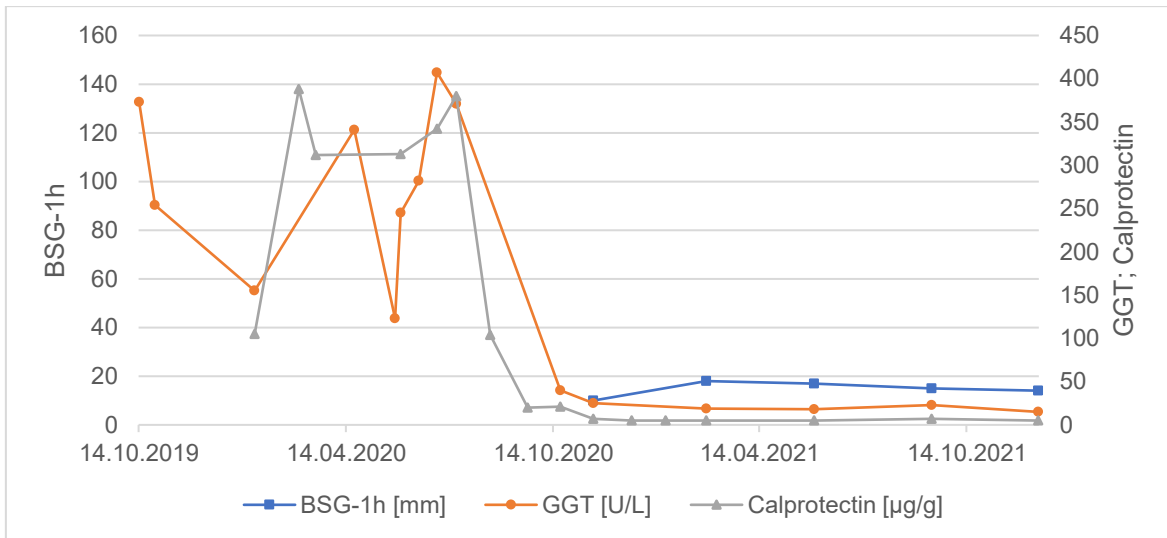


Abbildung 10, P. 8. **Laborverlauf ab klinischer Erstvorstellung.**

05/2020 CED-Diagnose, 06/2020 PSC-Diagnose.

Therapie: EEN 05/2020, Azathioprin ab 07/2020, Ursodeoxycholsäure ab 07/2020.

## 4. Diskussion

Diese Arbeit dient der erstmaligen Erfassung und Auswertung des gemeinsamen Auftretens der Krankheitsbilder CED und PSC im Kindes- und Jugendalter, aus der Region Süd-Ost-Österreich. Damit soll der Wissensstand insbesondere zum seltenen Krankheitsbild der PSC in dieser Altersgruppe, aber auch zum Krankheitsbild der CED bei gemeinsamem Auftreten beider Krankheiten, um spezifische Details ergänzt werden.

Insgesamt wurden für den festgelegten Zeitraum 8 Kinder mit CED und PSC an der pädiatrischen Abteilung der Universitätsklinik Graz diagnostiziert und behandelt. Die Mehrzahl der Kinder war männlich (75%). Die Prädominanz des männlichen Geschlechts bei der PSC wird auch in der Literatur genannt, dort wird sie mit 60 bis 65% etwas geringer angegeben (141,153,154,156,157). Das mittlere Diagnosealter der CED lag bei 10,2 Jahren und somit unter dem im Eurokids-Register angeführten mittleren Erkrankungsalter von 12,1 Jahren (9). Im Vergleich zu CED-Patient\*innen ohne PSC, manifestierte sich die CED bei Patient\*innen mit beiden Erkrankungen auch in anderen Studien früher (222,223). Das mittlere Alter der PSC-Diagnose lag bei 10,7 Jahren, das jüngste Kind wurde bereits mit 3,3 Jahren diagnostiziert. Das mittlere oder mediane Erkrankungsalter der PSC variiert in pädiatrischen Studien, liegt jedoch in der ersten Hälfte der zweiten Lebensdekade (156–158,173). Möglicherweise wurde die Diagnose bei den Kindern dieser Studie früher gestellt als in der Vergleichsliteratur, da sie in einem Zentrum behandelt wurden und die PSC-Diagnostik dadurch rascher erfolgte. Die beiden Diagnosen (CED und PSC) wurden in auffallend zeitnahen Abständen gestellt (mediane Zeitspanne: 1 Monat). Bei den einzigen beiden Kindern mit einer längeren Zeitspanne zwischen den beiden Diagnosen, könnte die PSC-Diagnose verspätet gestellt worden sein. Patientin 2 wies bereits bei der Erstvorstellung laborparametrische Zeichen der Hepatopathie auf, die Abklärung erfolgte jedoch verzögert. Patient 6 wurde initial in einem anderen Krankenhaus betreut und wies bei der Übernahme bereits erhöhte AP-Werte auf. In der Literatur finden sich wenig Vergleichszahlen, falls angeführt, wird beschrieben, dass bei Kindern beide Krankheiten am häufigsten simultan diagnostiziert wurden. Andernfalls wurde die CED meist vor der PSC diagnostiziert (73,144,157,158).

**Symptome.** Die meisten Kinder wurden initial aufgrund von CED-assoziierten Beschwerden wie Bauchschmerzen (63%), Blut- oder Schleimbeimengungen (88%, 50%) oder Konsistenzminderung des Stuhls (50%) vorstellig. Die PSC war typischerweise initial asymptomatisch und Beschwerden hepatischer Genese waren selten. Nur eine Patientin wurde mit hepatischen Beschwerden vorstellig und beklagte Schmerzen im rechten Oberbauch und Juckreiz, ein zweiter Patient entwickelte eine Cholangitis, wodurch sich der PSC-Verdacht stellte. In Studien mit pädiatrischen, aber auch adulten Patient\*innen wird mehr als die Hälfte der Patient\*innen als klinisch asymptomatisch beschrieben, Juckreiz ist zum Zeitpunkt der Diagnose selten (137,156,173).

Anhand der Laborwerte boten hingegen alle Patient\*innen Hinweise einer PSC. Die GGT-Werte sowie jene der Aminotransferasen (ALT und AST) waren bei fast allen Kindern erhöht (je in 88%), Werte von AP hingegen nur bei der Hälfte der Kinder (50%). Auch in der pädiatrischen Vergleichsliteratur sind die AP-Werte häufiger im Referenzbereich als die der GGT (157,158), bei Erwachsenen ist dies deutlich seltener der Fall (137,154,224). Die GGT scheint somit für Kinder ein geeigneterer Laborparameter zu sein und wird in den pädiatrischen Studien bereits als Verlaufparameter, analog zur AP im Erwachsenenalter, angeführt (182,206,207,211). Bei den Entzündungsparametern wiesen 86% der Kinder erhöhte BSG-Werte auf, die CRP-Werte waren nur halb so oft erhöht (38%). Die gesamt-IgG-Spiegel waren bei allen Kindern erhöht und Autoantikörper häufig, insbesondere positive ANCA-Titer waren bei fast allen Kindern (86%) vorhanden. In der Literatur variieren diese zwischen 14-72% (158,173,199). Eine autoinflammatorische Komponente scheint vorhanden zu sein, weitere Autoimmunerkrankungen lagen bei unseren Patient\*innen keine vor. Die Assoziation von PSC mit Autoimmunerkrankungen wird in der Literatur beschrieben, Feldstein et al. dokumentierten beispielsweise bei 8% (158), Valentino et. al bei 7% der Kinder weitere Autoimmunerkrankungen (156).

**CED.** Die häufigere Entität der CED war die CU (63%). In der Vergleichsliteratur wird der Anteil der CU-Diagnosen bei Kindern mit PSC mit einer Verteilung von circa 2:1 ähnlich angeführt (156,157). Bei Erwachsenen liegt der Anteil an CU-

Patient\*innen bei PSC-CED sogar noch höher (140,153), was sich möglicherweise durch den höheren MC-Anteil im Kindesalter erklären lässt.

Die CU war initial durch einen ausgedehnten Befall gekennzeichnet, 4 der 5 Patient\*innen hatten eine Pancolitis ulcerosa, das fünfte Kind eine proximale Ausdehnung bis zur rechten Colonflexur (Paris-Klassifikation: 80% E4, 20% E3, 0% E2, 0% E1). Zwei der fünf Kinder hatten eine entzündliche Beteiligung des terminalen Ileums (Backwash Ileitis). Verglichen mit den Daten des Eurokids-Registers war die CU bei unseren Patient\*innen mit PSC somit ausgedehnter (10). Dies wird auch in der Literatur mehrfach beobachtet (144,173) und als typisch für das gemeinsame Auftreten erachtet (140,144,222,225).

3 Kinder (38%) waren an MC erkrankt. Sie wurden alle nach dem 10. Lebensjahr diagnostiziert (100% A1b) und wiesen ein mildes Verhalten auf (100% B1). Der histologische Befall war variabel (33% L1, 33% L2, 33% L3), bei allen drei Kindern war der obere GI-Trakt proximal des Treitz'schen Bandes befallen (100% L4a). In der Literatur wird der Befall des Colons sowie ein nicht-strikurierendes und nicht-penetrierendes Verhalten als typisch beim gemeinsamen Auftreten von MC mit PSC beschrieben (226).

Entzündliche Veränderungen des Magens konnten in dieser Studie initial bei 4 der Kinder, bzw. in 80% der durchgeführten Gastroskopien, nachgewiesen werden. Fokal entzündliche Veränderungen der Magenschleimhaut werden regelmäßig bei Kindern mit CED beschrieben, jedoch in niedrigeren Raten. Sie sind nicht spezifisch für MC, sondern kommen bei beiden Entitäten vor. Bei Kindern mit MC in 54-55%, bei Kindern mit CU in 21-30% der Fälle. Die gesunde Vergleichspopulation weist fokal entzündliche Veränderungen der Magenschleimhaut hingegen nur in 3-5% auf (93,94).

Der Krankheitsverlauf der CED gestaltete sich mild. Die Kinder hatten wenig Krankheitsschübe, benötigten dadurch kaum Steroide und verblieben langjährig in Remission. Typischerweise trat nach Therapiebeginn rasch eine klinische Remission ein, die auch endoskopisch bestätigt werden konnte. Schübe traten entweder zu Beginn der Erkrankung oder bei Pausieren oder Absetzen der Medikation auf. Drei Kinder hatten häufigere Krankheitsschübe, weshalb bei ihnen

ein Step-up zur Therapie mit TNF- $\alpha$ -Blockern aufgrund der Krankheitsaktivität notwendig war. Unter dieser Therapie verblieben auch diese 3 Kinder dann stets in klinischer und endoskopischer Remission. Ein milder Verlauf wird auch in der Literatur beschrieben und als charakteristisch für das gemeinsame Auftreten beider Krankheiten gesehen (140,142,223). Dabei werden u. a. auch geringere Schubfrequenzen und mildere entzündliche Aktivität beschrieben (222,227) sowie ein geringerer Steroidbedarf genannt (144,228).

**PSC.** Die PSC-Diagnostik erfolgte in der Regel bei klinisch asymptomatischen Kindern mit oben genannten laborparametrischen Hinweisen auf PSC. Sonographisch wurden bei der Hälfte der Kinder (50%) Veränderungen der Gallengänge festgestellt. Auffällig oft (in 75%) wurde eine portale Lymphadenopathie dokumentiert. Diese wird auch in anderen Studien bei PSC-Patient\*innen häufig beobachtet, könnte also bei CED-Patient\*innen ein möglicher Hinweis auf das Vorliegen einer PSC sein (189,190). Auch ohne cholangiographische Zeichen einer PSC wird die hiläre Lymphadenopathie in der Literatur bei mehr als der Hälfte der PSC-Patient\*innen in der MRT beobachtet (193).

In der Literatur wird der MRCP ein sehr bedeutsamer Stellenwert in der Diagnose der PSC zugeschrieben, bei auffälliger MRCP kann auf eine Biopsie gänzlich verzichtet werden (180,194). Jedoch bedeutet dies im Umkehrschluss nicht, dass eine Biopsie allgemein nicht notwendig ist. Die Cholangiographie wies in dieser Studie zu Beginn oft unspezifische Veränderungen auf, bei 3 Kindern (38%) waren diese unzureichend und die PSC-Diagnose konnte erst mittels Leberbiopsie gestellt werden. Ähnliche Zahlen werden auch in der pädiatrischen Vergleichsliteratur angegeben (156,157). Unspezifische MRCP-Befunde zu Beginn der Diagnose werden häufig beschrieben, dazu zählen insbesondere auch sacculäre Ausweitungen von Gallengängen, die dadurch als Zyste imponieren (229–232) oder die small-duct-PSC, bei der die MRCP unauffällig ist. Diese wird in der Literatur häufig als Frühform der PSC beschrieben, mit Progression in Follow-up Untersuchungen (174,193,197) und tritt bei Kindern häufiger auf als bei Erwachsenen (153,156,174,233). Bei unauffälliger Cholangiographie soll daher nicht auf eine Leberbiopsie verzichtet werden, insbesondere nicht im Kindesalter.

Bei Durchsicht der Befunde der CED-Patient\*innen, die am international zertifizierten Weiterbildungszentrum für Pädiatrische Gastroenterologie an der Universitätsklinik Graz in dem für diese Arbeit festgelegten Zeitraum behandelt wurden, war die Diagnosefindung der PSC nicht bei allen Kindern und Jugendlichen eindeutig. Ein Patient wurde mit 17 2/12 Jahren mit MC diagnostiziert (Paris-Klassifikation A1b, L1, L4a, B1). Er war bereits im Alter von 13,5 Jahren mit rezidivierenden Erhöhungen der GGT (bis 118 U/L) sowie der Pankreasamylase (184 U/L) aufgefallen und daher regelmäßig in klinischer Kontrolle. Abgesehen von Müdigkeit und gelegentlichen Kopfschmerzen war der Patient beschwerdefrei, die Stuhl- und Bauchschmerzanamnese waren unauffällig.

Bei den Sonographie-Kontrollen wurde eine Splenomegalie mit Verdacht auf Steatosis hepatis bei Adipositas dokumentiert. Eine MRCP ergab den Befund eines fusiformen, wie bei einer Choledochuszyste veränderten, Ductus choledochus sowie eines gering erweiterten linken und rechten Ductus hepaticus. Aufgrund milder Calprotectin-Erhöhung (bis zu 293 µg/g, okkultes Blut negativ) erfolgte nach über 3 Jahren die diagnostische Abklärung der CED. Endoskopisch (ÖGD und Ileokoloskopie) wurde bei dem Befund einer fokal akzentuierten Antrum- und Corpusgastritis, einem hochgradig entzündeten terminalen Ileum inklusive der Bauhin'schen Klappe, sowie einer fokal akzentuierten Kolitis im Zoekum die Diagnose MC gestellt. Zum Zeitpunkt der Diagnostik waren sämtliche Laborparameter im Normbereich (CRP 2 mg/L, BSG-1h 10 mm, ALT 34 U/L, AST 25 U/L, GGT 49 U/L, AP 93 U/L). Auffällig war ein positiver Antikörperstatus für p-ANCA, c-ANCA, x-ANCA und ASCA sowie erhöhte Gesamt-IgG-Spiegel (19,1 g/L). Aufgrund der Vorbefunde in Kombination mit der CED, wurde bei hochgradigem Verdacht einer coexistierenden PSC auch eine Leberbiopsie durchgeführt. Diese bot das Bild einer Portaltraktfibrose, jedoch ohne Nachweis von Cholestase oder Cholangiopathie, weswegen die Diagnose des Patienten weiterhin als „Verdacht auf PSC“ geführt wurde. Definitionsgemäß konnte die Diagnose der PSC nicht gestellt werden, weswegen der Patient auch nicht in den Methodik-Teil dieser Studie inkludiert wurde.

Die Befunde sind dennoch verdächtig auf das Vorliegen einer PSC. Die MRCP ist aufgrund der unspezifischen Erweiterungen der Gallengänge nicht ausreichend für die PSC-Diagnose. Ähnlich unspezifische Veränderungen in der MRCP wurden jedoch initial auch bei Patient 4, 5 und Patientin 8 beschrieben, bei denen die

Diagnose dann mithilfe der Biopsie gestellt werden konnte. In Anbetracht des frühen Manifestationsalters der PSC bei den Kindern dieser Studie im Vergleich zur Literatur, besteht die Möglichkeit, dass die Diagnosen der Kinder in einem besonders frühen Krankheitsstadium der PSC gestellt wurden. Die zum Teil unspezifischen Befunde der Cholangiographie könnten erste Veränderungen einer PSC darstellen. Gerade bei Kindern ist die small-duct-PSC häufiger als bei Erwachsenen (153,156,174,233). Die Krankheit kann somit bereits bestehen, bevor erste Zeichen in der Bildgebung sichtbar sind. Veränderungen wie Erweiterungen von Gallengängen, oder gar zystische Veränderungen könnten somit ebenfalls hinweisend auf eine PSC sein. Die Bedeutsamkeit der Leberbiopsie bei unauffälliger oder unzureichender MRCP soll somit nochmals betont werden, wobei natürlich die Gefahr des Sampling-Errors zu berücksichtigen ist. Die Leberbiopsie dieses Patienten war aufgrund fehlender Zeichen der Cholangiopathie ebenfalls nicht ausreichend für die Diagnose. Aufgrund der diffusen Verteilung der PSC in der Leber besteht die Möglichkeit eines Sampling-Errors, weswegen die Leberbiopsie die PSC bei diesem Patienten auch nicht sicher ausschließen kann. Olsson et al. untersuchten die diagnostische Genauigkeit von Leberbiopsien bei PSC anhand multipler Biopsien bei 84, bereits cholangiographisch diagnostizierten, PSC-Patient\*innen, mit dem Ergebnis einer großen Variabilität der einzelnen Proben. Die Autor\*innen ermittelten ein großes Risiko, die PSC aufgrund dieser Variabilität in der Histologie zu übersehen und empfehlen, zumindest zwei Gewebeproben bei Leberbiopsien zu entnehmen (234). Bei bisher unbestätigtem Verdacht erfolgte die Einbettung des Patienten in regelmäßige klinische Kontrollen zur Surveillance einer möglichen Befundprogression.

Der klinische Krankheitsverlauf der PSC war bei den Kindern trotz Krankheitsprogression mild, die Hälfte der Patient\*innen (50%) war über den Zeitraum der Beobachtung asymptomatisch, 2 Kinder (25%) hatten einmalig eine Komplikation in Form einer Cholangitis. Insgesamt hatten 4 Kinder zumindest eine PSC-assoziierte Komplikation. Zwei Kinder (25%) erlitten rezidivierende Komplikationen der Krankheitsprogression, wie Cholangitiden und Komplikationen eines portalen Hypertonus und wurden im Krankheitsverlauf auch transplantiert. Die Zeitspanne von der Diagnose bis zur Transplantation betrug bei diesen Kindern 14,9 und 9,7 Jahre. Die Zeit zur Lebertransplantation war in anderen pädiatrischen

Studien zum Teil kürzer, betrug bei Miloh et al. im Median 7 Jahre nach Diagnose (157) und bei Feldstein et al. 6,6 Jahre nach Diagnose (158). Die Zahlen für Lebertransplantationen bei PSC im Kindesalter variieren in der Literatur zwischen 5-21% (155–158,199), übersteigen aber nicht die von Weismüller et al. ermittelte 5-Jahres-Transplantationsrate für Erwachsene (ca. 20% nach 5 Jahren), wobei in dieser auch Todesfälle mit einberechnet wurden (153).

Keines der Kinder entwickelte im Follow-up ein CCA, auch in den pädiatrischen Vergleichsstudien kommt es fast nie zur CCA-Entstehung bei Kindern mit PSC (157,158,173,199), bei Erwachsenen tritt dies hingegen bei ca. 8% der PSC-Patient\*innen auf (153).

**PSC-Therapie.** Alle Kinder erhielten *UDCA* zur Therapie der PSC. Eine Beurteilung der Wirksamkeit ist in dieser Arbeit aufgrund der geringen Fallzahl sowie dem simultanen Einsatz verschiedener Medikamente nicht möglich. Jedoch fällt bei Betrachtung des Laborverlaufes in den einzelnen Graphiken auf, dass es bei 5 der 8 Patient\*innen bei Therapiebeginn mit UDCA zu einem eindeutigen Absinken der GGT-Spiegel kam, bei den restlichen 3 Patient\*innen waren die GGT-Spiegel bereits vor UDCA-Therapie unter einer Vortherapie mit anderen Medikamenten (Mesalazin oder Azathioprin) abgesunken. Die Wirksamkeit von UDCA auf die Progression der PSC konnte in Studien sowohl für Erwachsene als auch für Kinder bisher nicht bewiesen werden (211,235). Unter der Einnahme von UDCA wird in einer Meta-Analyse jedoch ein signifikantes Absinken der Werte von AP und GGT beschrieben (235). In einer Studie mit 263 Kindern kam es bei 46% zu einer Normalisierung der GGT-Werte unter UDCA. In dieser Gruppe kam es auch seltener zur Lebertransplantation oder zum Tod (206). In der Literatur wird das Absinken von AP mit einer signifikant besseren Prognose der PSC assoziiert (236–238). Analog dazu wird das Absinken der GGT, unabhängig ob unter UDCA-Therapie oder „spontan“, bei Kindern mit PSC in der Literatur als positiver prognostischer Marker gesehen und zeigt ein verbessertes Gesamtüberleben (207,239).

Unter der Therapie mit *Infliximab* kam es bei 2 der 3 Kinder nach Induktion zu einem eindrücklichen Absinken der GGT-Werte, beim dritten Kind konnte dies erst verzögert, 1 Jahr nach Induktion, beobachtet werden. Die Datenlage einer möglichen Beeinflussung der PSC durch TNF- $\alpha$ -Blocker ist in der Literatur derzeit

noch unklar. Die Anzahl der Studien dazu und die Signifikanz der Ergebnisse ist limitiert. Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit Infliximab wurde aufgrund eines unzureichenden Wirkeffekts frühzeitig abgebrochen (240). In einer retrospektiven Analyse, die den Einfluss von Infliximab oder Adalimumab auf 141 CED-PSC-Patient\*innen untersuchte, konnte keine Beeinflussung der Krankheitssymptome durch die beiden Therapeutika und ein Absinken von AP nur bei Adalimumab beobachtet werden (241). In einer retrospektiven Kohortenstudie mit 88 Patient\*innen wurde bei Therapie mit Infliximab, Adalimumab oder Vedolizumab nur unter Therapie mit Adalimumab ein signifikantes Absinken der AP ermittelt (242). Weitere RCTs sind dringend notwendig, um statistisch signifikante Ergebnisse zur Beurteilung einer möglichen Wirksamkeit von Infliximab oder anderer TNF- $\alpha$ -Blocker auf die PSC zu erzielen. Aufgrund der hohen gemeinsamen Prävalenz von CED und PSC werden TNF- $\alpha$ -Blocker regelmäßig auch bei PSC-Patient\*innen verabreicht, weswegen auch die Möglichkeit zur retrospektiven Datenanalyse genutzt werden soll.

Von den 5 Kindern, die *Mesalazin* einnahmen, setzten 4 Kinder die Medikation im Krankheitsverlauf ab. Bei allen 4 konnte sodann ein Ansteigen der GGT-Werte beobachtet werden, 2 der Kinder nahmen die Medikation zu einem späteren Zeitpunkt wieder auf, worunter es zu einem erneuten Absinken der GGT-Werte kam. 1 Kind wurde initial nur mit Mesalazin therapiert, worunter es bereits zur Normalisierung der GGT kam und die Therapieerweiterung um UDCA und Azathioprin kein weiteres Absinken bewirkte. Diese Beobachtungen lassen eine Wirksamkeit vermuten. Eine Aussage zum Einfluss von Mesalazin auf die PSC ist derzeit jedoch nicht möglich, die Literatur ist trotz der hohen Prävalenz von CED bei PSC sehr beschränkt. Ein Case-Report zum Einsatz von Sulfasalazin bei 3 Kindern mit PSC beschreibt eine mögliche Wirksamkeit, da es unter der Therapie zum Absinken cholestatischer Laborparameter kam (243). In einem weiteren Case-Report mit 10 Patient\*innen, wird ebenfalls eine positive Wirkung von 5-ASA Präparaten auf die PSC vermutet, da es bei 6 der Patient\*innen zu einem Normalisieren der AP- bzw. ALT-Werte kam und bei 2 Patient\*innen auch Verbesserungen in der Cholangiographie beschrieben wurden (244). Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zum Einsatz von Sulfasalazin bei PSC

wird bei ClinicalTrials.gov gelistet, mit geplanter Fertigstellung im Mai 2023 (NCT03561584).

Ein einziger Patient nahm initial *Azathioprin* als Monotherapie, worunter es zum Absinken der GGT-Werte kam. Die übrigen 6 Kinder begannen die Azathioprin-Therapie zeitgleich mit anderen Wirkstoffen, darunter wurde ebenfalls ein Absinken der GGT-Werte beobachtet. Aussagen zur alleinigen Wirksamkeit des Wirkstoffes sind somit nicht möglich. Schramm et al. analysierten den Einfluss einer Kombinationstherapie aus UDCA und Steroiden mit Azathioprin und vermuten eine verbesserte Wirksamkeit solcher Kombinationstherapien, im Vergleich zur Therapie mit UDCA alleine (245). Bei bisher unzureichend bewiesener Wirksamkeit der Monotherapie verschiedener Wirkstoffe, könnte die Kombinationstherapie aus verschiedenen Wirkstoffen möglicherweise einen verbesserten Therapieerfolg erzielen.

Insgesamt ist die Literatur in Bezug auf die Therapiemöglichkeiten für PSC, sei es als Therapiealternative zu UDCA oder in Kombination, sehr limitiert. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist die Literatur im Allgemeinen bereits eingeschränkt. Umso wichtiger ist es, aufgrund der hohen Prävalenz von CED bei PSC-Patient\*innen, retrospektive Analysen zum Einfluss von 5-ASA, Azathioprin oder TNF- $\alpha$ -Blockern durchzuführen, um deren Beeinflussung der PSC und die Sicherheit zu prüfen. Zusätzlich dazu sind randomisiert kontrollierte Studien in ausreichender Stichzahl nötig, um signifikante Ergebnisse zu erhalten. Davor können, insbesondere für Kinder, keine Aussagen oder gar Empfehlungen zum Einsatz weiterer Wirkstoffe zur Behandlung von PSC getroffen werden. Der Bedarf wäre jedoch aufgrund des chronisch progressiven Krankheitsverlaufs und dem bisher unzureichenden Therapieerfolg durch bestehende Wirkstoffe dringend gegeben.

Diese Studie war aufgrund ihrer geringen Patient\*innenzahl limitiert, zusätzlich ist die Gruppe von starker Heterogenität geprägt. Statistisch signifikante Aussagen sind daher nicht möglich, bei den Aussagen handelt es sich lediglich um Einzelbeobachtungen. Multizentrische Studien sind bei der niedrigen Prävalenz notwendig, um signifikante Ergebnisse erzielen zu können. Eine andere Limitation dieser Studie ist die retrospektive Analyse, dadurch ist die Datensammlung zum Teil

lückenhaft oder uneinheitlich. Die Zeit des Follow-up bei den beschriebenen Patient\*innen variiert stark, weswegen die Komplikationsraten möglicherweise nicht repräsentativ sind.

Die Daten dieser Studie stammen aus einem Land, das zu jenen Industrienationen Europas zählt, die unter den Top-30 hinsichtlich des Human-Development-Index (HDI) gelistet sind. Dennoch ist die Datenlage zu diesem Krankheitsbild, v.a. in der pädiatrischen Altersgruppe, auch in Ländern dieses hohen sozioökonomischen Status sehr limitiert und aus wirtschaftlich eingeschränkteren Regionen liegen keine systematischen Erfassungen vor. Unter diesem Aspekt kann die vorliegende Arbeit zu einer zusätzlichen Spezifizierung der Datenlage beitragen: Letztlich ermöglichen derlei über einen längeren Zeitraum dokumentierte präzise Einzelbeobachtungen auch einen Datenvergleich und können zur Verbesserung der Kenntnis des Krankheitsbildes der PSC bei CED beitragen.

## 5. Literaturverzeichnis

1. 61. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde. *Monatsschr Kinderheilkd.* September 2023;171(S4):309–51.
2. Buller H, Chin S, Kirschner B, Kohn J, Markowitz J, Moore D, u. a. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35 Suppl 2:S151-158.
3. Friedman S, Blumberg RS, Siegmund B, Hegazy A. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. In: *Harrisons innere Medizin.* 20. Auflage, deutsche Ausgabe. New York: McGraw-Hill Education; 2020. S. 2807–28.
4. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, u. a. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet Lond Engl.* 23. Dezember 2017;390(10114):2769–78.
5. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* Mai 2011;140(6):1785–94.
6. Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 7. Juli 2018;24(25):2741–63.
7. Petritsch W, Fuchs S, Berghold A, Bachmaier G, Högenauer C, Hauer AC, u. a. Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: a population-based study. *J Crohns Colitis.* Februar 2013;7(1):58–69.
8. Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, u. a. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut.* Juni 2004;53(6):843–8.
9. de Bie CI, Buderus S, Sandhu BK, de Ridder L, Paerregaard A, Veres G, u. a. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUOKIDS registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* März 2012;54(3):374–80.
10. Levine A, de Bie CI, Turner D, Cucchiara S, Sladek M, Murphy MS, u. a. Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUOKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis.* Februar 2013;19(2):370–7.
11. de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JME, u. a. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUOKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis.* Februar 2013;19(2):378–85.
12. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 7. Januar 2014;20(1):91–9.
13. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res.* 2019;2019:7247238.
14. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc.* Januar 2019;94(1):155–65.
15. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 21. Juni 2006;12(23):3668–72.

16. Ruban M, Slavick A, Amir A, Ben-Tov A, Moran-Lev H, Weintraub Y, u. a. Increasing rate of a positive family history of inflammatory bowel disease (IBD) in pediatric IBD patients. *Eur J Pediatr.* Februar 2022;181(2):745–51.
17. McGovern DPB, Kugathasan S, Cho JH. Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* Oktober 2015;149(5):1163-1176.e2.
18. Cohen LJ, Cho JH, Gevers D, Chu H. Genetic Factors and the Intestinal Microbiome Guide Development of Microbe-Based Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* Juni 2019;156(8):2174–89.
19. Gassler N, Rohr C, Schneider A, Kartenbeck J, Bach A, Obermüller N, u. a. Inflammatory bowel disease is associated with changes of enterocytic junctions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* Juli 2001;281(1):G216-228.
20. Chen ML, Sundrud MS. Cytokine Networks and T-Cell Subsets in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis.* Mai 2016;22(5):1157–67.
21. Pittayanon R, Lau JT, Leontiadis GI, Tse F, Yuan Y, Surette M, u. a. Differences in Gut Microbiota in Patients With vs Without Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Gastroenterology.* März 2020;158(4):930-946.e1.
22. Zhao H, Xu H, Chen S, He J, Zhou Y, Nie Y. Systematic review and meta-analysis of the role of *Faecalibacterium prausnitzii* alteration in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* Februar 2021;36(2):320–8.
23. Schwiertz A, Jacobi M, Frick JS, Richter M, Rusch K, Köhler H. Microbiota in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr.* August 2010;157(2):240-244.e1.
24. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology.* September 2019;157(3):647-659.e4.
25. van der Sloot KWJ, Amini M, Peters V, Dijkstra G, Alizadeh BZ. Inflammatory Bowel Diseases: Review of Known Environmental Protective and Risk Factors Involved. *Inflamm Bowel Dis.* September 2017;23(9):1499–509.
26. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis.* November 2004;10(6):848–59.
27. Xu L, Lochhead P, Ko Y, Claggett B, Leong RW, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* November 2017;46(9):780–9.
28. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* Dezember 2010;105(12):2687–92.
29. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut.* Januar 2011;60(1):49–54.
30. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol.* April 2011;106(4):563–73.
31. Peters V, Bolte L, Schuttert EM, Andreu-Sánchez S, Dijkstra G, Weersma RK, u. a. Western and Carnivorous Dietary Patterns are Associated with Greater Likelihood of IBD Development in a Large Prospective Population-based Cohort. *J Crohns Colitis.* 14. Juli 2022;16(6):931–9.
32. Milajerdi A, Ebrahimi-Daryani N, Dieleman LA, Larijani B, Esmailzadeh A. Association of Dietary Fiber, Fruit, and Vegetable Consumption with Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr Bethesda Md.* 1. Juni 2021;12(3):735–43.

33. Mozaffari H, Daneshzad E, Larijani B, Bellissimo N, Azadbakht L. Dietary intake of fish, n-3 polyunsaturated fatty acids, and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Nutr.* Februar 2020;59(1):1–17.
34. Nie JY, Zhao Q. Beverage consumption and risk of ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Medicine (Baltimore).* Dezember 2017;96(49):e9070.
35. Yang Y, Xiang L, He J. Beverage intake and risk of Crohn disease: A meta-analysis of 16 epidemiological studies. *Medicine (Baltimore).* Mai 2019;98(21):e15795.
36. Dong C, Chan SSM, Jantchou P, Racine A, Oldenburg B, Weiderpass E, u. a. Meat Intake Is Associated with a Higher Risk of Ulcerative Colitis in a Large European Prospective Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 30. August 2022;16(8):1187–96.
37. Khalili H, Håkansson N, Chan SS, Chen Y, Lochhead P, Ludvigsson JF, u. a. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: results from two large prospective cohort studies. *Gut.* September 2020;69(9):1637–44.
38. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, u. a. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Juni 2014;58(6):795–806.
39. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg.* Dezember 2017;26(6):349–55.
40. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* Juni 2004;18(3):509–23.
41. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc.* Juli 2019;94(7):1357–73.
42. Herold G. *Innere Medizin.* Köln: Gerd Herold; 2022. 479–486 S.
43. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet Lond Engl.* 3. November 2012;380(9853):1606–19.
44. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Colitis Foundation of America, Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC, u. a. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Mai 2007;44(5):653–74.
45. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, u. a. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology.* August 2007;133(2):423–32.
46. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, u. a. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* Juni 2011;17(6):1314–21.
47. Fumery M, Duricova D, Gower-Rousseau C, Annese V, Peyrin-Biroulet L, Lakatos PL. Review article: the natural history of paediatric-onset ulcerative colitis in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* Februar 2016;43(3):346–55.
48. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet Lond Engl.* 29. April 2017;389(10080):1741–55.

49. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis--Mon DM*. Februar 2018;64(2):20–57.
50. Hyams J, Markowitz J, Otley A, Rosh J, Mack D, Bousvaros A, u. a. Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Oktober 2005;41(4):416–21.
51. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Juli 2005;41(1):1–7.
52. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umaphathy C, u. a. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis--Mon DM*. Dezember 2019;65(12):100851.
53. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. März 2019;114(3):384–413.
54. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. April 2018;113(4):481–517.
55. Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural History of Pediatric-onset Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol*. August 2012;46(7):581–9.
56. Walters TD, Griffiths AM. Mechanisms of growth impairment in pediatric Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. September 2009;6(9):513–23.
57. Heikenen JB, Werlin SL, Brown CW, Balint JP. Presenting symptoms and diagnostic lag in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. August 1999;5(3):158–60.
58. Sawczenko A. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 1. November 2003;88(11):995–1000.
59. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. Oktober 2021;161(4):1118–32.
60. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, u. a. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. Januar 2009;15(1):63–8.
61. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, LeLeiko NS, Mack DR, Evans JS, u. a. Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease and Their Relation to Disease Type and Severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. August 2010;51(2):140–5.
62. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. März 2018;16(3):343-356.e3.
63. Barberio B, Massimi D, Cazzagon N, Zingone F, Ford AC, Savarino EV. Prevalence of Primary Sclerosing Cholangitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. Dezember 2021;161(6):1865–77.
64. Russell RK, Satsangi J. IBD: a family affair. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Juni 2004;18(3):525–39.
65. Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Day AS, Fagerberg UL, Henderson P, Leach ST, u. a. Use of Laboratory Markers in Addition to Symptoms for Diagnosis

of Inflammatory Bowel Disease in Children: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *JAMA Pediatr.* 1. Oktober 2017;171(10):984–91.

66. Harries AD, Beeching NJ, Rogerson SJ, Nye FJ. The platelet count as a simple measure to distinguish inflammatory bowel disease from infective diarrhoea. *J Infect.* Mai 1991;22(3):247–50.

67. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut.* März 2006;55(3):426–31.

68. Yoon JY, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* April 2014;59(4):829–37.

69. Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Reitsma JB, Berger MY. Noninvasive Tests for Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Pediatrics.* Januar 2016;137(1).

70. Mack DR, Langton C, Markowitz J, LeLeiko N, Griffiths A, Bousvaros A, u. a. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics.* Juni 2007;119(6):1113–9.

71. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, u. a. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* Juni 2015;110(6):802–19; quiz 820.

72. Goyal A, Hyams JS, Lerer T, Leleiko NS, Otleay AR, Griffiths AM, u. a. Liver enzyme elevations within 3 months of diagnosis of inflammatory bowel disease and likelihood of liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* September 2014;59(3):321–3.

73. Valentino PL, Feldman BM, Walters TD, Griffiths AM, Ling SC, Pullenayegum EM, u. a. Abnormal Liver Biochemistry Is Common in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Associations. *Inflamm Bowel Dis.* Dezember 2015;21(12):2848–56.

74. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, Darzi AW, Orchard TR, Fazio VW, u. a. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* Oktober 2006;101(10):2410–22.

75. Papp M, Norman GL, Altorjay I, Lakatos PL. Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: gadget or magic? *World J Gastroenterol.* 14. April 2007;13(14):2028–36.

76. Birimberg-Schwartz L, Wilson DC, Kolho KL, Karolewska-Bochenek K, Afzal NA, Spray C, u. a. pANCA and ASCA in Children with IBD-Unclassified, Crohn's Colitis, and Ulcerative Colitis-A Longitudinal Report from the IBD Porto Group of ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis.* August 2016;22(8):1908–14.

77. Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* Juli 2012;18(7):1340–55.

78. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, u. a. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis.* 1. Februar 2019;13(2):144–64.

79. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel

- disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. Mai 2014;109(5):637–45.
80. Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, u. a. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis*. August 2014;20(8):1407–15.
81. Rokkas T, Portincasa P, Koutroubakis IE. Fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease endoscopic activity: a diagnostic accuracy meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. September 2018;27(3):299–306.
82. Dai C, Jiang M, Sun MJ, Cao Q. Fecal Lactoferrin for Assessment of Inflammatory Bowel Disease Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. Juli 2020;54(6):545–53.
83. Hestvik E, Tumwine JK, Tylleskar T, Grahnquist L, Ndeezi G, Kaddu-Mulindwa DH, u. a. Faecal calprotectin concentrations in apparently healthy children aged 0-12 years in urban Kampala, Uganda: a community-based survey. *BMC Pediatr*. 2. Februar 2011;11:9.
84. Zhu Q, Li F, Wang J, Shen L, Sheng X. Fecal Calprotectin in Healthy Children Aged 1-4 Years. *PloS One*. 2016;11(3):e0150725.
85. Li F, Ma J, Geng S, Wang J, Liu J, Zhang J, u. a. Fecal calprotectin concentrations in healthy children aged 1-18 months. *PloS One*. 2015;10(3):e0119574.
86. Fagerberg UL, Löf L, Merzoug RD, Hansson LO, Finkel Y. Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Oktober 2003;37(4):468–72.
87. Nebbia M, Yassin NA, Spinelli A. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Colon Rectal Surg*. September 2020;33(5):305–17.
88. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Juni 2012;10(6):639–45.
89. Johansen MP, Wewer MD, Nordholm-Carstensen A, Burisch J. Perianal Crohn's disease and the development of colorectal and anal cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 20. September 2022;jjac143.
90. Glickman JN, Bousvaros A, Farraye FA, Zholudev A, Friedman S, Wang HH, u. a. Pediatric patients with untreated ulcerative colitis may present initially with unusual morphologic findings. *Am J Surg Pathol*. Februar 2004;28(2):190–7.
91. Odze R, Antonioli D, Peppercorn M, Goldman H. Effect of topical 5-aminosalicylic acid (5-ASA) therapy on rectal mucosal biopsy morphology in chronic ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol*. September 1993;17(9):869–75.
92. Sharif F, McDermott M, Dillon M, Drumm B, Rowland M, Imrie C, u. a. Focally enhanced gastritis in children with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. Juni 2002;97(6):1415–20.
93. Roka K, Roma E, Stefanaki K, Panayotou I, Kopsidas G, Chouliaras G. The value of focally enhanced gastritis in the diagnosis of pediatric inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. November 2013;7(10):797–802.
94. Ushiku T, Moran CJ, Lauwers GY. Focally enhanced gastritis in newly diagnosed pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Surg Pathol*. Dezember 2013;37(12):1882–8.
95. Abuquteish D, Putra J. Upper gastrointestinal tract involvement of pediatric inflammatory bowel disease: A pathological review. *World J Gastroenterol*. 28. April 2019;25(16):1928–35.

96. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, u. a. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. November 2013;7(10):827–51.
97. Kopylov U, Yung DE, Engel T, Vijayan S, Har-Noy O, Katz L, u. a. Diagnostic yield of capsule endoscopy versus magnetic resonance enterography and small bowel contrast ultrasound in the evaluation of small bowel Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. August 2017;49(8):854–63.
98. Di Sabatino A, Armellini E, Corazza GR. Doppler sonography in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Basel Switz*. 2004;22(1):63–6.
99. Faure C, Belarbi N, Mougnot JF, Besnard M, Hugot JP, Cézard JP, u. a. Ultrasonographic assessment of inflammatory bowel disease in children: comparison with ileocolonoscopy. *J Pediatr*. Januar 1997;130(1):147–51.
100. Lim JH, Ko YT, Lee DH, Lim JW, Kim TH. Sonography of inflammatory bowel disease: findings and value in differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol*. August 1994;163(2):343–7.
101. Martínez MJ, Ripollés T, Paredes JM, Blanc E, Martí-Bonmatí L. Assessment of the extension and the inflammatory activity in Crohn's disease: comparison of ultrasound and MRI. *Abdom Imaging*. April 2009;34(2):141–8.
102. Hilmi I, Kobayashi T. Capsule endoscopy in inflammatory bowel disease: when and how. *Intest Res*. Juli 2020;18(3):265–74.
103. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, u. a. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. August 2018;67(2):257–91.
104. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, u. a. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. August 2018;67(2):292–310.
105. van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, u. a. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 7. Oktober 2020;jjaa161.
106. Aloï M, Nuti F, Stronati L, Cucchiara S. Advances in the medical management of paediatric IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Februar 2014;11(2):99–108.
107. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, u. a. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. April 2021;160(5):1570–83.
108. Baldwin KR, Kaplan JL. Medical management of pediatric inflammatory bowel disease. *Semin Pediatr Surg*. Dezember 2017;26(6):360–6.
109. Lee WJ, Briars L, Lee TA, Calip GS, Suda KJ, Schumock GT. Top-down Versus Step-up Prescribing Strategies for Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitors in Children and Young Adults with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. Oktober 2016;22(10):2410–7.

110. Lee YM, Kang B, Lee Y, Kim MJ, Choe YH. Infliximab „Top-Down“ Strategy is Superior to „Step-Up“ in Maintaining Long-Term Remission in the Treatment of Pediatric Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Juni 2015;60(6):737–43.
111. D’Arcangelo G, Aloisi M. Treat-to-Target in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: What Does the Evidence Say? *Paediatr Drugs.* Oktober 2020;22(5):463–72.
112. Colombel JF, D’haens G, Lee WJ, Petersson J, Panaccione R. Outcomes and Strategies to Support a Treat-to-target Approach in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Crohns Colitis.* 10. Februar 2020;14(2):254–66.
113. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, u. a. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn’s disease. *J Crohns Colitis.* Oktober 2014;8(10):1179–207.
114. Yu Y, Chen KC, Chen J. Exclusive enteral nutrition versus corticosteroids for treatment of pediatric Crohn’s disease: a meta-analysis. *World J Pediatr WJP.* Februar 2019;15(1):26–36.
115. Narula N, Dhillon A, Zhang D, Sherlock ME, Tondeur M, Zachos M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn’s disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 1. April 2018;4:CD000542.
116. Desreumaux P, Ghosh S. Review article: mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid - new evidence. *Aliment Pharmacol Ther.* September 2006;24 Suppl 1:2–9.
117. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn’s disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 3. Juli 2016;7:CD008870.
118. Bergman R, Parkes M. Systematic review: the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1. April 2006;23(7):841–55.
119. Jakobsen C, Bartek J, Wewer V, Vind I, Munkholm P, Groen R, u. a. Differences in phenotype and disease course in adult and paediatric inflammatory bowel disease--a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* November 2011;34(10):1217–24.
120. Wilson DC, Thomas AG, Croft NM, Newby E, Akobeng AK, Sawczenko A, u. a. Systematic review of the evidence base for the medical treatment of paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Februar 2010;50 Suppl 1:S14-34.
121. de Boer NKH, Peyrin-Biroulet L, Jharap B, Sanderson JD, Meijer B, Atreya I, u. a. Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease: New Findings and Perspectives. *J Crohns Colitis.* 27. April 2018;12(5):610–20.
122. Lahad A, Weiss B. Current therapy of pediatric Crohn’s disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 15. Mai 2015;6(2):33–42.
123. Bloemendaal FM, Koelink PJ, van Schie KA, Rispens T, Peters CP, Buskens CJ, u. a. TNF-anti-TNF Immune Complexes Inhibit IL-12/IL-23 Secretion by Inflammatory Macrophages via an Fc-dependent Mechanism. *J Crohns Colitis.* 29. August 2018;12(9):1122–30.
124. Koelink PJ, Bloemendaal FM, Li B, Westera L, Vogels EWM, van Roest M, u. a. Anti-TNF therapy in IBD exerts its therapeutic effect through macrophage IL-10 signalling. *Gut.* Juni 2020;69(6):1053–63.
125. Corica D, Romano C. Biological Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol.* Februar 2017;51(2):100–10.
126. Conrad MA, Kelsen JR. The Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease with Biologic Therapies. *Curr Gastroenterol Rep.* 15. Juni 2020;22(8):36.

127. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, u. a. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. März 2007;132(3):863–73; quiz 1165–6.
128. Walters TD, Kim MO, Denson LA, Griffiths AM, Dubinsky M, Markowitz J, u. a. Increased effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  vs an immunomodulator in children with Crohn's disease. *Gastroenterology*. Februar 2014;146(2):383–91.
129. Bolia R, Rajanayagam J, Hardikar W, Alex G. Impact of Changing Treatment Strategies on Outcomes in Pediatric Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 18. Oktober 2019;25(11):1838–44.
130. Turner D, Mack D, Leleiko N, Walters TD, Uusoue K, Leach ST, u. a. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology*. Juni 2010;138(7):2282–91.
131. Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johanns J, Guzzo C, Winter HS, u. a. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. April 2012;10(4):391-399.e1.
132. Penagini F, Cococcioni L, Pozzi E, Dilillo D, Rendo G, Mantegazza C, u. a. Biological therapy in pediatric age. *Pharmacol Res*. November 2020;161:105120.
133. Amil-Dias J, Kolacek S, Turner D, Pærregaard A, Rintala R, Afzal NA, u. a. Surgical Management of Crohn Disease in Children: Guidelines From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Mai 2017;64(5):818–35.
134. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol*. Dezember 2017;67(6):1298–323.
135. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet Lond Engl*. 23. Juni 2018;391(10139):2547–59.
136. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med*. 22. September 2016;375(12):1161–70.
137. Guerra I, Bujanda L, Castro J, Merino O, Tosca J, Camps B, u. a. Clinical Characteristics, Associated Malignancies and Management of Primary Sclerosing Cholangitis in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Multicentre Retrospective Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 10. Dezember 2019;13(12):1492–500.
138. Chapman MH, Webster GJM, Bannoo S, Johnson GJ, Wittmann J, Pereira SP. Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: a 25-year single-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. September 2012;24(9):1051–8.
139. Trivedi PJ, Crothers H, Mytton J, Bosch S, Iqbal T, Ferguson J, u. a. Effects of Primary Sclerosing Cholangitis on Risks of Cancer and Death in People With Inflammatory Bowel Disease, Based on Sex, Race, and Age. *Gastroenterology*. September 2020;159(3):915–28.
140. de Vries AB, Janse M, Blokzijl H, Weersma RK. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 14. Februar 2015;21(6):1956–71.
141. Loftus EV, Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, u. a. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. Januar 2005;54(1):91–6.

142. Palmela C, Peerani F, Castaneda D, Torres J, Itzkowitz SH. Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis: A Review of the Phenotype and Associated Specific Features. *Gut Liver*. 15. Januar 2018;12(1):17–29.
143. Jørgensen KK, Grzyb K, Lundin KEA, Clausen OPF, Aamodt G, Schrupf E, u. a. Inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis: clinical characterization in liver transplanted and nontransplanted patients. *Inflamm Bowel Dis*. März 2012;18(3):536–45.
144. Shiau H, Ihekweazu FD, Amin M, Fofanova T, Miloh T, Kellermayer R. Unique Inflammatory Bowel Disease Phenotype of Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis: A Single-Center Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Oktober 2017;65(4):404–9.
145. Krugliak Cleveland N, Rubin DT, Hart J, Weber CR, Meckel K, Tran AL, u. a. Patients With Ulcerative Colitis and Primary Sclerosing Cholangitis Frequently Have Subclinical Inflammation in the Proximal Colon. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Januar 2018;16(1):68–74.
146. Ricciuto A, Fish J, Carman N, Walters TD, Church PC, Hansen BE, u. a. Symptoms Do Not Correlate With Findings From Colonoscopy in Children With Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Juli 2018;16(7):1098-1105.e1.
147. Zheng HH, Jiang XL. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 16 observational studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. April 2016;28(4):383–90.
148. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. Juli 2002;56(1):48–54.
149. Peverelle M, Paleri S, Hughes J, De Cruz P, Gow PJ. Activity of Inflammatory Bowel Disease After Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis Predicts Poorer Clinical Outcomes. *Inflamm Bowel Dis*. 19. November 2020;26(12):1901–8.
150. Trivedi PJ, Bowlus CL, Yimam KK, Razavi H, Estes C. Epidemiology, Natural History, and Outcomes of Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review of Population-based Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. August 2022;20(8):1687-1700.e4.
151. Zhang Y, Gao X, He Z, Jia H, Chen M, Wang X, u. a. Prevalence of inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. August 2022;42(8):1814–22.
152. Tan N, Ngu N, Worland T, Lee T, Abrahams T, Pandya K, u. a. Epidemiology and outcomes of primary sclerosing cholangitis: an Australian multicentre retrospective cohort study. *Hepatol Int*. 3. Juni 2022;
153. Weismüller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, Imam M, Lenzen H, Ponsioen CY, u. a. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology*. Juni 2017;152(8):1975-1984.e8.
154. Broomé U, Olsson R, Lööf L, Bodemar G, Hultcrantz R, Danielsson A, u. a. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. April 1996;38(4):610–5.
155. Deneau MR, El-Matary W, Valentino PL, Abdou R, Alqoer K, Amin M, u. a. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. *Hepatol Baltim Md*. August 2017;66(2):518–27.

156. Valentino PL, Wiggins S, Harney S, Raza R, Lee CK, Jonas MM. The Natural History of Primary Sclerosing Cholangitis in Children: A Large Single-Center Longitudinal Cohort Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Dezember 2016;63(6):603–9.
157. Miloh T, Arnon R, Shneider B, Suchy F, Kerkar N. A retrospective single-center review of primary sclerosing cholangitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* Februar 2009;7(2):239–45.
158. Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M, Lindor KD, Freese DK, Angulo P. Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology Baltim Md.* Juli 2003;38(1):210–7.
159. Bergquist A, Montgomery SM, Bahmanyar S, Olsson R, Danielsson A, Lindgren S, u. a. Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* August 2008;6(8):939–43.
160. Karlsen TH, Franke A, Melum E, Kaser A, Hov JR, Balschun T, u. a. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* März 2010;138(3):1102–11.
161. Whiteside TL, Lasky S, Si L, Van Thiel DH. Immunologic analysis of mononuclear cells in liver tissues and blood of patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology Baltim Md.* Juni 1985;5(3):468–74.
162. Ji SG, Juran BD, Mucha S, Folseraas T, Jostins L, Melum E, u. a. Genome-wide association study of primary sclerosing cholangitis identifies new risk loci and quantifies the genetic relationship with inflammatory bowel disease. *Nat Genet.* Februar 2017;49(2):269–73.
163. Little R, Wine E, Kamath BM, Griffiths AM, Ricciuto A. Gut microbiome in primary sclerosing cholangitis: A review. *World J Gastroenterol.* 7. Juni 2020;26(21):2768–80.
164. Kummen M, Holm K, Anmarkrud JA, Nygård S, Vesterhus M, Høivik ML, u. a. The gut microbial profile in patients with primary sclerosing cholangitis is distinct from patients with ulcerative colitis without biliary disease and healthy controls. *Gut.* April 2017;66(4):611–9.
165. Lemoine S, Kemgang A, Ben Belkacem K, Straube M, Jegou S, Corpechot C, u. a. Fungi participate in the dysbiosis of gut microbiota in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut.* Januar 2020;69(1):92–102.
166. de Krijger M, Visseren T, Wildenberg ME, Hooijer GKJ, Verstegen MMA, van der Laan LJW, u. a. Characterization of gut-homing molecules in non-endstage livers of patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *J Transl Autoimmun.* 2020;3:100054.
167. Graham JJ, Mukherjee S, Yuksel M, Sanabria Mateos R, Si T, Huang Z, u. a. Aberrant hepatic trafficking of gut-derived T cells is not specific to primary sclerosing cholangitis. *Hepatology Baltim Md.* März 2022;75(3):518–30.
168. Rabiee A, Silveira MG. Primary sclerosing cholangitis. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:29.
169. Beuers U, Hohenester S, de Buy Wenniger LJM, Kremer AE, Jansen PLM, Efferink RPJO. The biliary HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology Baltim Md.* Oktober 2010;52(4):1489–96.

170. Reich M, Spomer L, Klindt C, Fuchs K, Stindt J, Deutschmann K, u. a. Downregulation of TGR5 (GPBAR1) in biliary epithelial cells contributes to the pathogenesis of sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. September 2021;75(3):634–46.
171. Liwinski T, Zenouzi R, John C, Ehlken H, Rühlemann MC, Bang C, u. a. Alterations of the bile microbiome in primary sclerosing cholangitis. *Gut*. April 2020;69(4):665–72.
172. Miyabe K, Chandrasekhara V, Wongjarupong N, Chen J, Yang L, Johnson S, u. a. Potential Role of Inflammation-Promoting Biliary Microbiome in Primary Sclerosing Cholangitis and Cholangiocarcinoma. *Cancers*. 24. April 2022;14(9):2120.
173. Wiecek S, Wojtyniak A, Pindur B, Machnikowska-Sokołowska M, Gruszczyńska K, Grzybowska-Chlebowczyk U. Analysis of the Clinical Course of Primary Sclerosing Cholangitis in Paediatric Population-Single Center Study. *Med Kaunas Lith*. 27. Juni 2021;57(7):663.
174. Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Hepatol Baltim Md*. Juni 2002;35(6):1494–500.
175. Takakura WR, Tabibian JH, Bowlus CL. The evolution of natural history of primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol*. März 2017;33(2):71–7.
176. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, u. a. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. März 2016;10(3):239–54.
177. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. Mai 2015;110(5):646–59; quiz 660.
178. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. August 2009;51(2):237–67.
179. Authors, Collaborators:, Externe Begutachtung durch:, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (federführend), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche M. Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV), u. a. S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen: AWMF-Reg. Nr. 021-27. *Z Für Gastroenterol*. November 2017;55(11):1135–226.
180. Chazouilleres O, Beuers U, Bergquist A, Karlsen TH, Levy C, Samyn M, u. a. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. September 2022;77(3):761–806.
181. Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology*. September 2013;145(3):521–36.
182. Chandrakumar A, Loeppky R, Deneau M, El-Matary W. Inflammatory Bowel Disease in Children with Elevated Serum Gamma Glutamyltransferase Levels. *J Pediatr*. Dezember 2019;215:144-151.e3.
183. Cabrera-Abreu JC, Green A. Gamma-glutamyltransferase: value of its measurement in paediatrics. *Ann Clin Biochem*. Januar 2002;39(Pt 1):22–5.
184. Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 28. Juni 2008;14(24):3781–91.

185. Manganis CD, Chapman RW, Culver EL. Review of primary sclerosing cholangitis with increased IgG4 levels. *World J Gastroenterol.* 21. Juni 2020;26(23):3126–44.
186. Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* April 2008;48(4):598–605.
187. Buckles DC, Lindor KD, Larusso NF, Petrovic LM, Gores GJ. In primary sclerosing cholangitis, gallbladder polyps are frequently malignant. *Am J Gastroenterol.* Mai 2002;97(5):1138–42.
188. Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg KM. Gallbladder polyps in primary sclerosing cholangitis: not so benign. *Curr Opin Gastroenterol.* Mai 2008;24(3):395–9.
189. Hirche TO, Russler J, Braden B, Schuessler G, Zeuzem S, Wehrmann T, u. a. Sonographic detection of perihepatic lymphadenopathy is an indicator for primary sclerosing cholangitis in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis.* November 2004;19(6):586–94.
190. Kirchner GI, Tischendorf JJW, Bleck J, Wagner S, Caselitz M, Klempnauer J, u. a. Perihilar lymph nodes in patients with primary sclerosing cholangitis with and without cholangiocellular carcinoma. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(11):1366–70.
191. Venkatesh SK, Welle CL, Miller FH, Jhaveri K, Ringe KI, Eaton JE, u. a. Reporting standards for primary sclerosing cholangitis using MRI and MR cholangiopancreatography: guidelines from MR Working Group of the International Primary Sclerosing Cholangitis Study Group. *Eur Radiol.* Februar 2022;32(2):923–37.
192. Bhat P, Aabakken L. Role of Endoscopy in Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Endosc.* März 2021;54(2):193–201.
193. Ringe KI, Bergquist A, Lenzen H, Kartalis N, Manns MP, Wacker F, u. a. Clinical features and MRI progression of small duct primary sclerosing cholangitis (PSC). *Eur J Radiol.* August 2020;129:109101.
194. Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, Higgins PDR. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology.* August 2010;256(2):387–96.
195. Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, Arvanitakis M, Chazouilleres O, Dumonceau JM, u. a. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *Endoscopy.* Juni 2017;49(6):588–608.
196. Burak KW, Angulo P, Lindor KD. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol.* Mai 2003;98(5):1155–8.
197. Nguyen CM, Kline KT, Stevenson HL, Khan K, Parupudi S. Small duct primary sclerosing cholangitis: A discrete variant or a bridge to large duct disease, a practical review. *World J Hepatol.* 27. März 2022;14(3):495–503.
198. Flatley S, Dube AK, Gleeson D. Histopathologist and clinician interface in diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Frontline Gastroenterol.* August 2022;13(e1):e94–101.
199. Fagundes EDT, Ferreira AR, Hosken CC, Queiroz TCN. PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. *Arq Gastroenterol.* Dezember 2017;54(4):286–91.
200. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, u. a. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological

- activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* Baltim Md. Oktober 1981;1(5):431–5.
201. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* Baltim Md. Juni 1994;19(6):1513–20.
202. Prokopič M, Beuers U. Management of primary sclerosing cholangitis and its complications: an algorithmic approach. *Hepatology* Int. Februar 2021;15(1):6–20.
203. Laborda TJ, Jensen MK, Kavan M. Treatment of primary sclerosing cholangitis in children. *World J Hepatol*. 27. Januar 2019;11(1):19–36.
204. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol*. April 2015;62(1 Suppl):S25-37.
205. Poropat G, Giljaca V, Stimac D, Gluud C. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 19. Januar 2011;(1):CD003626.
206. Deneau M, Perito E, Ricciuto A, Gupta N, Kamath BM, Palle S, u. a. Ursodeoxycholic Acid Therapy in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis: Predictors of Gamma Glutamyltransferase Normalization and Favorable Clinical Course. *J Pediatr*. Juni 2019;209:92-96.e1.
207. Deneau MR, Mack C, Abdou R, Amin M, Amir A, Auth M, u. a. Gamma Glutamyltransferase Reduction Is Associated With Favorable Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology* Commun. November 2018;2(11):1369–78.
208. Abarbanel DN, Seki SM, Davies Y, Marlen N, Benavides JA, Cox K, u. a. Immunomodulatory effect of vancomycin on Treg in pediatric inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *J Clin Immunol*. Februar 2013;33(2):397–406.
209. Ali AH, Damman J, Shah SB, Davies Y, Hurwitz M, Stephen M, u. a. Open-label prospective therapeutic clinical trials: oral vancomycin in children and adults with primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol*. August 2020;55(8):941–50.
210. Davies YK, Cox KM, Abdullah BA, Safta A, Terry AB, Cox KL. Long-term treatment of primary sclerosing cholangitis in children with oral vancomycin: an immunomodulating antibiotic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Juli 2008;47(1):61–7.
211. Deneau MR, Mack C, Mogul D, Perito ER, Valentino PL, Amir AZ, u. a. Oral Vancomycin, Ursodeoxycholic Acid, or No Therapy for Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis: A Matched Analysis. *Hepatology* Baltim Md. März 2021;73(3):1061–73.
212. Floreani A, De Martin S. Treatment of primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. Dezember 2021;53(12):1531–8.
213. Björnsson ES, Kalaitzakis E. Recent advances in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. April 2021;15(4):413–25.
214. Ferreira MTGB, Ribeiro IB, de Moura DTH, McCarty TR, da Ponte Neto AM, Farias GFA, u. a. Stent versus Balloon Dilation for the Treatment of Dominant Strictures in Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Endosc*. November 2021;54(6):833–42.
215. Rupp C, Hippchen T, Bruckner T, Klöters-Plachky P, Schaible A, Koschny R, u. a. Effect of scheduled endoscopic dilatation of dominant strictures on outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. Dezember 2019;68(12):2170–8.
216. Visseren T, Erler NS, Polak WG, Adam R, Karam V, Vondran FWR, u. a. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation - analysing

- the European Liver Transplant Registry and beyond. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. August 2021;34(8):1455–67.
217. Ravikumar R, Tsochatzis E, Jose S, Allison M, Athale A, Creamer F, u. a. Risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *J Hepatol*. November 2015;63(5):1139–46.
218. Martinez M, Perito ER, Valentino P, Mack CL, Aumar M, Broderick A, u. a. Recurrence of Primary Sclerosing Cholangitis After Liver Transplant in Children: An International Observational Study. *Hepatol Baltim Md*. Oktober 2021;74(4):2047–57.
219. Gotthardt DN, Rupp C, Bruhin M, Schellberg D, Weiss KH, Stefan R, u. a. Pruritus is associated with severely impaired quality of life in patients with primary sclerosing cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Dezember 2014;26(12):1374–9.
220. de Vries E, Bolier R, Goet J, Parés A, Verbeek J, de Vree M, u. a. Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. Februar 2021;160(3):734-743.e6.
221. Rust C, Sauter GH, Oswald M, Büttner J, Kullak-Ublick GA, Paumgartner G, u. a. Effect of cholestyramine on bile acid pattern and synthesis during administration of ursodeoxycholic acid in man. *Eur J Clin Invest*. Februar 2000;30(2):135–9.
222. Joo M, Abreu-e-Lima P, Farraye F, Smith T, Swaroop P, Gardner L, u. a. Pathologic features of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol*. Juni 2009;33(6):854–62.
223. Sano H, Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Naitoh I, Okumura F, u. a. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci*. März 2011;18(2):154–61.
224. Cooper JF, Brand EJ. Symptomatic sclerosing cholangitis in patients with a normal alkaline phosphatase: two case reports and a review of the literature. *Am J Gastroenterol*. März 1988;83(3):308–11.
225. Boonstra K, van Erpecum KJ, van Nieuwkerk KMJ, Drenth JPH, Poen AC, Witteman BJM, u. a. Primary sclerosing cholangitis is associated with a distinct phenotype of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. Dezember 2012;18(12):2270–6.
226. Iny O, Yanai H, Matalon S, Santo E, Shibolet O, Dotan I, u. a. Crohn's Disease Behavior and Location is Altered when Associated with Primary Sclerosing Cholangitis. *Isr Med Assoc J IMAJ*. Januar 2018;20(1):25–9.
227. Cordes F, Laumeyer T, Gerß J, Brückner M, Lenze F, Nowacki T, u. a. Distinct Disease Phenotype of Ulcerative Colitis in Patients With Coincident Primary Sclerosing Cholangitis: Evidence From a Large Retrospective Study With Matched Cohorts. *Dis Colon Rectum*. Dezember 2019;62(12):1494–504.
228. Aranake-Chrisinger J, Dassopoulos T, Yan Y, Nalbantoglu Ilk. Primary sclerosing cholangitis associated colitis: Characterization of clinical, histologic features, and their associations with liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 28. Juli 2020;26(28):4126–39.
229. Goldwire FW, Norris WE, Koff JM, Goodman ZD, Smith MT. An unusual presentation of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 21. November 2008;14(43):6748–9.
230. Tseng WL, Lin HY, Lin WH, Lai HS. Choledochal cyst originating from primary sclerosing cholangitis in a child. *Int Surg*. 2011;96(4):316–9.

231. Khoshpouri P, Habibabadi RR, Hazhirkarzar B, Ameli S, Ghadimi M, Ghasabeh MA, u. a. Imaging Features of Primary Sclerosing Cholangitis: From Diagnosis to Liver Transplant Follow-up. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2019;39(7):1938–64.
232. Nguyen L, Cazzagon N, Corpechot C, El Mouhadi S, Lemoine S, Chazouillères O, u. a. Intrahepatic cystic biliary dilatation constitutes a significant prognostic factor in patients with primary sclerosing cholangitis. *Eur Radiol.* März 2019;29(3):1460–8.
233. Eaton JE, McCauley BM, Atkinson EJ, Juran BD, Schlicht EM, de Andrade M, u. a. Variations in primary sclerosing cholangitis across the age spectrum. *J Gastroenterol Hepatol.* Oktober 2017;32(10):1763–8.
234. Olsson R, Hägerstrand I, Broomé U, Danielsson A, Järnerot G, Lööf L, u. a. Sampling variability of percutaneous liver biopsy in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Pathol.* Oktober 1995;48(10):933–5.
235. Othman MO, Dunkelberg J, Roy PK. Urosdeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a meta-analysis and systematic review. *Arab J Gastroenterol Off Publ Pan-Arab Assoc Gastroenterol.* September 2012;13(3):103–10.
236. Lindström L, Hultcrantz R, Boberg KM, Friis-Liby I, Bergquist A. Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* Juli 2013;11(7):841–6.
237. Talwalkar JA, Chapman RW. The resurgence of serum alkaline phosphatase as a surrogate biomarker for prognosis in primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* Juli 2013;11(7):847–9.
238. Stanich PP, Björnsson E, Gossard AA, Enders F, Jorgensen R, Lindor KD. Alkaline phosphatase normalization is associated with better prognosis in primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* April 2011;43(4):309–13.
239. Berhane B, van Rheen PF, Verkade HJ. Gamma-glutamyl transferase and disease course in pediatric-onset primary sclerosing cholangitis: A single-center cohort study. *Health Sci Rep.* Februar 2023;6(2):e1086.
240. Hommes DW, Erkelens W, Ponsioen C, Stokkers P, Rauws E, van der Spek M, u. a. A double-blind, placebo-controlled, randomized study of infliximab in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(5):522–6.
241. Hedin CRH, Sado G, Ndegwa N, Lytvyak E, Mason A, Montano-Loza A, u. a. Effects of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* September 2020;18(10):2295-2304.e2.
242. Tse CS, Loftus EV, Raffals LE, Gossard AA, Lightner AL. Effects of vedolizumab, adalimumab and infliximab on biliary inflammation in individuals with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* Juli 2018;48(2):190–5.
243. Kozaiwa K, Tajiri H, Sawada A, Tada K, Etani Y, Miki K, u. a. Three paediatric cases of primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid and sulphasalazine. *J Gastroenterol Hepatol.* August 1998;13(8):825–9.
244. Tada S, Ebinuma H, Saito H, Hibi T. Therapeutic benefit of sulfasalazine for patients with primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol.* April 2006;41(4):388–9.

245. Schramm C, Schirmacher P, Helmreich-Becker I, Gerken G, zum Büschenfelde KH, Lohse AW. Combined therapy with azathioprine, prednisolone, and ursodiol in patients with primary sclerosing cholangitis. A case series. *Ann Intern Med.* 21. Dezember 1999;131(12):943–6.