

**Diplomarbeit**

**AUTOIMMUN-SKLEROSIERENDE CHOLANGITIS  
UND PRIMÄR SKLEROSIERENDE CHOLANGITIS**

**Eine oder zwei Erkrankungen?**

eingereicht von

**Lena Victoria Seidl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

unter der Anleitung von

**Dr. med. univ. Theresa Greimel**

**PD Dr. med. univ. Jörg Jahnel, MBA**

Graz, 25. Juni 2019

*Eidesstattliche Erklärung*

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

*Graz, am 25. Juni 2019*

*Lena Victoria Seidl eh*

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich und aufrichtig bei einigen Menschen bedanken, ohne die die Fertigstellung dieser Arbeit und auch der Abschluss meines Studiums nicht möglich gewesen wären.

Ein großes **Danke** an:

... **Dr. med. univ. Theresa Greimel,**

für Deine großartige Motivation vom Erstkontakt an, Deine lehrreichen Rückmeldungen und Hilfestellungen von Anfang bis Ende, all die zuverlässigen und außergewöhnlich schnell beantworteten E-Mails, Deinen kollegialen Umgang und steten Zuspruch und dafür, dass ich mich jederzeit an Dich wenden konnte.

... **PD Dr. med. univ. Jörg Jahnel, MBA,**

für die Bereitstellung Ihres großen, fachlichen Wissens, Ihre langjährige Erfahrung, an der Sie mich teilhaben ließen, lehrreiche Anregungen, Kommentare und Resonanzen und die verlässliche Betreuung der Arbeit.

... und natürlich meine großartigen und wunderbaren **Eltern,**

dafür, dass Ihr mich in jeder Lebenslage vorbehaltlos unterstützt, versteht und mir zur Seite steht. Ohne euch wäre ich nicht die Person, die ich heute bin und das alles sowieso niemals möglich gewesen.

# Zusammenfassung

**Hintergrund & Zielsetzung:** Unter mehreren cholestatischen Lebererkrankungen im Kindes- und Jugendalter stechen jene Formen heraus, die mit einer chronischen Entzündung und progressiven obliterativen Fibrose der extra- und intrahepatischen Gallengänge einhergehen. In der Literatur werden diese "Sklerosierende Cholangitiden" (SC) meistens "Autoimmun-Sklerosierende Cholangitis" (ASC) bzw. "PSC/AIH-Overlap" und "Primär Sklerosierende Cholangitis" (PSC) genannt. Im Gegensatz zur PSC kann die ASC bei Kindern und Jugendlichen, ähnlich wie die nicht-cholestatische Autoimmunhepatitis (AIH), teilweise durch eine immunsuppressive Therapie behandelt werden. Allerdings schreitet die Gallengangserkrankung häufig fort und kann bei PSC und ASC zu Leberversagen und der Notwendigkeit einer Lebertransplantation führen. Interessanterweise werden bei ASC Autoantikörper wie bei AIH gefunden. Hauptfragen bezüglich Ätiologie und Pathogenese, sowie Zusammenhänge zwischen AIH, ASC und PSC bleiben offen. Sowohl Definitionen, als auch die Nomenklatur der SC im Kindes- und Jugendalter werden weltweit inkonsequent verwendet. Der erste Schwerpunkt dieser Arbeit ist eine theoretische Literaturarbeit zur Beschreibung des aktuellen Wissenstandes und verwendeter Nomenklaturen betreffend die SC-Erkrankungen. Der zweite Schwerpunkt ist eine Bestandsaufnahme der "gelebten" Nomenklaturen, diagnostischen Algorithmen und Therapieansätze.

**Methoden:** Die theoretische Basis für die vorliegende Arbeit wurde im Zuge einer Literaturrecherche gewonnen, wobei Lehrbücher der pädiatrischen Gastroenterologie und fachspezifische Artikel aus der Online-Literaturdatenbank PubMed als Quellen dienten. Der praktische Teil der Arbeit erfolgte mit Hilfe eines Online-Umfragesystems (SurveyMonkey®) unter 65 HepatologInnen aus 57 Zentren in 25 verschiedenen Ländern, betreffend Nomenklatur, Inzidenz, Diagnostik und Therapie der SC. Die graphische und tabellarische Interpretation der Ergebnisse erfolgte mittels MS Word und MS Excel.

**Resultate:** Die Literatursuche zeigte zwar das Vorliegen einer klar definierten Unterscheidung zwischen AIH, ASC und PSC, welche jedoch nicht einheitlich verwendet wird. Teilweise werden modifizierte diagnostische Kriterien und Definitionen verwendet, womit es in der Literatur keinen gemeinsam-gelebten Konsensus über die Definition und die Nomenklatur der untersuchten Erkrankungen gibt. Dies erschwert den aussagekräftigen Vergleich von Studienergebnissen. Insbesondere die Literatur aus der Erwachsenenmedizin bevorzugt den Begriff "PSC/AIH-Overlap" anstelle von "ASC". Das Ergebnis der durchgeführten Online-Umfrage zeigt ein ähnliches Bild. Zwei verschiedene Bezeichnungen werden für die SC mit autoimmunen Merkmalen verwendet: 87,7% der befragten MedizinerInnen verwenden "PSC/AIH-Overlap" und 60% "ASC" im klinischen Alltag - viele haben beide Begriffe synonym in Gebrauch. "ASC" findet häufiger in Europa Verwendung. Nur 12,5% der Befragten gibt an, mit der momentanen Nomenklatur zufrieden zu sein und 46,9% wünschen sich den einheitlichen Gebrauch des Begriffs "ASC" weltweit. Nach Transition ins Erwachsenenalter verwenden die Erwachsenen-MedizinerInnen meistens (72,4%) den Begriff "PSC/AIH-Overlap" - laut Umfrage sind 39,1% für die Einführung eines neuen Begriffs für die diagnostizierte ASC in dieser Zeitspanne. Hinsichtlich der Diagnosesicherung sind die Magnetresonanztomographie (MRCP; 83,1%) und die Leberbiopsie (85,9%) Methoden der ersten Wahl. Etwa 76,7% geben an, in weniger als 5 Fällen eine ASC als AIH fehldiagnostiziert zu haben. Bezüglich der Therapie wird von 67,7% der Befragten Ursodesoxycholsäure bei PSC und ASC herangezogen.

**Conclusio:** Aktuell fehlen in der Literatur eine klare Definition und eine einheitliche Nomenklatur für die SC. Diesbezüglich zeigte sich in unserer Umfrage Unzufriedenheit. Es besteht die Notwendigkeit für weltweit übereinstimmende Kriterien bezüglich der Benennung der SC-Erkrankungen.

## Abstract

**Background & aims:** Forms of cholestatic paediatric liver diseases, which present themselves with a chronic inflammation and progressive obliterative fibrosis of the extra- and intrahepatic bile ducts, stand out among various other types of liver diseases in childhood. In literature those forms of "sclerosing cholangitis" (SC) are most commonly referred to as "Autoimmune Sclerosing Cholangitis" (ASC), "PSC/AIH-Overlap" and "Primary Sclerosing Cholangitis" (PSC), respectively. In contrast to PSC, ASC can partly be treated with immunosuppressant agents, similar to non-cholestatic autoimmune hepatitis (AIH). However, the bile duct disease progresses most often than not and ASC and PSC can result in liver failure and the need of a liver transplantation. Interestingly autoantibodies can be found in ASC, akin to AIH. Most relevant questions concerning aetiology, pathogenesis and the relationship between AIH, ASC and PSC are still to be answered. The worldwide definitions of SC in childhood, as well as the nomenclatures for the different entities are inconsistently used. The first emphasis of this thesis is a theoretical literature research in order to provide a description of the latest body of knowledge, as well as currently used nomenclatures concerning SC-diseases. The second emphasis consists of a survey aiming to gather information about "lived" nomenclatures, diagnostic algorithms and therapy protocols.

**Methods:** The theoretical base for the present thesis was acquired via literature research. Paediatric gastroenterology textbooks, as well as specialist reviews taken from the online literature databank PubMed served as sources of information. The practical part of this thesis was realised with the help of an online system (SurveyMonkey<sup>®</sup>), allowing the conduct of a survey among 65 hepatologists from 57 centres in 25 different countries, concerning nomenclature, incidence, diagnosis and therapy of SC. MS Word and MS Excel were used to tabularly and graphically interpret the outcomes.

**Results:** Literature research showed a clearly defined differentiation between AIH, ASC and PSC, which is not used consistently though. Partly modified diagnostic criteria and disease definitions are used and as a result there is no commonly lived consensus in literature as far as definition and nomenclature of the examined diseases are concerned. This makes it difficult to significantly compare study outcomes. Particularly literature regarding adult medicine favours the term "PSC/AIH-Overlap" over "ASC". The conducted online survey shows similar trends. Two different terms exist for SC with autoimmune features: 87,7% of the surveyed hepatologists and gastroenterologists use "PSC/AIH-Overlap" and 60% use "ASC" in their clinical practice - many of them using both terms analogically. "ASC" is more frequently applied in Europe. Only 12,5% of the respondents state to be happy with the current nomenclature and 46,9% of the interviewees would welcome the unified and consistent worldwide use of the term "ASC". After transition to adulthood adult physicians mostly (72,4%) use the term "PSC/AIH-Overlap". According to the survey 39,1% are in favour of an introduction of a new term for the diagnosed ASC at this period. As far as the confirmation of the diagnosis is concerned most respondents use magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP; 83,1%) and liver biopsy (85,9%). 76,7% state that they misdiagnosed ASC for AIH in less than 5 cases. Ursodeoxycholic acid is used by 67,7% as a therapeutic agent for PSC, as well as ASC.

**Conclusion:** Currently literature is lacking a clear definition and unified nomenclature for SC. Our survey showed discontent in this respect. Worldwide consistent criteria regarding the designation of SC-diseases are needed.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagung</b> .....	II
<b>Zusammenfassung</b> .....	III
<b>Abstract</b> .....	V
<b>Glossar und Abkürzungen</b> .....	IX
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	X
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	XI
<b>1 Einleitung</b> .....	1
<i>1.1 Nomenklatur</i> .....	1
1.1.1 Geschichtlicher Überblick .....	2
1.1.2 Geografischer Überblick .....	7
1.1.3 Deutsche Leitlinie .....	8
<i>1.2 Autoimmun-Sklerosierende Cholangitis</i> .....	9
1.2.1 Pathogenese .....	10
1.2.2 Diagnose .....	10
1.2.3 Therapie .....	14
1.2.4 Verlauf und Prognose .....	15
<i>1.3 Primär Sklerosierende Cholangitis</i> .....	17
1.3.1 Pathogenese .....	17
1.3.2 Diagnose .....	18
1.3.3 Therapie .....	20
1.3.4 Verlauf und Prognose .....	21
<i>1.4 Differentialdiagnosen</i> .....	22
1.4.1 Autoimmunhepatitis .....	22
1.4.2 Neonatale Sklerosierende Cholangitis .....	23
1.4.3 Sekundär Sklerosierende Cholangitis .....	23
1.4.4 Small Duct Sclerosing Cholangitis .....	24
<i>1.5 Zielsetzung der Arbeit</i> .....	24
<b>2 Material und Methoden</b> .....	26
2.1 <i>Datenerhebung</i> .....	26
2.2 <i>Umfrage</i> .....	27

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	29
3.1	<i>Frage 1</i> .....	29
3.2	<i>Frage 2</i> .....	31
3.3	<i>Frage 3</i> .....	33
3.4	<i>Frage 4</i> .....	35
3.5	<i>Frage 5</i> .....	36
3.6	<i>Frage 6</i> .....	37
3.7	<i>Frage 7</i> .....	39
3.8	<i>Frage 8</i> .....	41
3.9	<i>Frage 9</i> .....	42
3.10	<i>Frage 10</i> .....	44
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	47
4.1	<i>Nomenklatur</i> .....	47
4.2	<i>Diagnostik</i> .....	48
4.3	<i>Therapie</i> .....	48
4.4	<i>Stärken und Schwächen der Studie</i> .....	49
4.5	<i>Conclusio</i> .....	50
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	51
<b>6</b>	<b>Anhang</b> .....	57
6.1	<i>Fragebogen</i> .....	57
6.2	<i>Zeitprotokoll</i> .....	61

## Glossar und Abkürzungen

AAK	Autoantikörper
AIH	Autoimmunhepatitis
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANA	Antinukleäre Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
ASC	Autoimmun-Sklerosierende Cholangitis
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
bzw.	beziehungsweise
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CED	Chronisch Entzündliche Darmerkrankung
CU	Colitis ulcerosa
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
ERCP	Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatikographie
et al.	et alii / et aliae / et alia
IAIHG	Internationale Autoimmunhepatitis Gruppe
IgG	Immunglobulin G
lt.	laut
LKM1	Anti-Liver-Kidney-Microsomes Typ 1-Antikörper
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
NISCH-Syndrom	Neonatales Ichthyosis Sklerosierende Cholangitis-Syndrom
NN-SC	Neonatale Sklerosierende Cholangitis
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
pANCA	Perinukleäre Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antikörper
SC	Sklerosierende Cholangitis
SDSC	Small Duct Sklerosierende Cholangitis
SLA/LP	Anti-Soluble-Liver-Antikörper/Liver-Pancreas-Antikörper
SMA	Anti-Smooth-Muscle-Antikörper
SSC	Sekundär Sklerosierende Cholangitis
UDCA	Ursodesoxycholsäure

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Nomenklatur der deutschen Leitlinie .....	9
Abbildung 2: Histologie der ASC .....	13
Abbildung 3: Darstellung der teilnehmenden Städte auf der Weltkarte.....	29
Abbildung 4: Nomenklatur weltweit .....	31
Abbildung 5: Begriffe für die SC mit autoimmunen Merkmalen .....	32
Abbildung 6: Geografische Unterschiede betreffend Nomenklatur der SC mit autoimmunen Merkmalen.....	33
Abbildung 7: Nomenklatur nach Transition ins Erwachsenenalter.....	34
Abbildung 8: PatientInnenzahlen ASC .....	35
Abbildung 9: PatientInnenzahlen PSC .....	36
Abbildung 10: MRCP zur Diagnosefindung .....	38
Abbildung 11: Leberbiopsie zur Diagnosefindung .....	40
Abbildung 12: Therapien von AIH/ASC/PSC .....	41
Abbildung 13: Fehldiagnose AIH bei der ASC-Diagnose .....	43
Abbildung 14: Zufriedenheit mit der momentanen Nomenklatur .....	45
Abbildung 15: Geografische Unterschiede bei der Antwortmöglichkeit, ASC international einzuführen .....	46
Abbildung 16: Beziehung der Entitäten zueinander.....	50

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zeitliche Ordnung der Begriffe bei unterschiedlichen Autoren .....	3
Tabelle 2: Inhalte der IAIHG-Scores von 1999 bzw. 2008.....	5
Tabelle 3: Diagnosestellung von PSC bzw. ASC in verschiedenen Studien .....	6
Tabelle 4: Geografische Zuordnung der unterschiedlichen Begriffe für SC.....	7
Tabelle 5: Autoantikörper.....	12
Tabelle 6: AIH Subtypen im Kindes- und Jugendalter.....	22
Tabelle 7: An der Umfrage beteiligte Länder inklusive Städte.....	30

# 1 Einleitung

Unter den pädiatrischen Lebererkrankungen sind mehrere Formen der Sklerosierenden Cholangitis (SC) bekannt, die laut deutscher Leitlinie zur Zeit in vier große Subtypen unterteilt werden können - die Sklerosierende Cholangitis mit autoimmunen Merkmalen, weitgehend als Autoimmun-Sklerosierende Cholangitis (ASC) bzw. PSC/AIH-Overlap bezeichnet, die Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC), die Neonatale Sklerosierende Cholangitis (NN-SC) und die Sekundär Sklerosierende Cholangitis (SSC). In dieser Arbeit wird zum Ziel des einfacheren Verständnisses nur der Begriff ASC verwendet. Sowohl ASC, als auch PSC sind chronische cholestatische Erkrankungen, die mit einer Entzündung und progressiven obliterativen Fibrose der extra- und auch intrahepatischen Gallengänge einhergehen und im unbehandelten Verlauf zu einer biliären Zirrhose, sowie ultimativ zum Leberversagen führen können (1-5). Pädiatrische SC zeigen einen chronischen und progressiven Verlauf und sind häufig Grund für eine Lebertransplantation im Kindes- und Jugendalter. (6, 7) Vor allem die Unterscheidung zwischen ASC und PSC stellt sowohl im deutschsprachigen Raum, als auch international ein Problem dar, da die Beziehung der Erkrankungen zueinander, vor allem unter Einbezug der pädiatrischen Autoimmunhepatitis (AIH), die der ASC in vielen Punkten ähnelt, nicht eindeutig geklärt ist. Weiterführend werden Diagnose- und Therapierichtlinien, so wie besonders die bestehende Nomenklatur weder in der klinischen Praxis, noch in der momentan vorhandenen Literatur einheitlich angewendet. Dies gilt insbesondere für die SC mit autoimmunen Merkmalen, für die sogar zwei verschiedene Begriffe in Gebrauch sind. Durch den weitläufigeren Gebrauch von nicht-invasiven diagnostischen Methoden in den letzten Jahren wird die Diagnose einer SC im Kindes- und Jugendalter jedoch immer häufiger gestellt (8), weswegen eine weltweite Einigung auf einheitliche Kriterien bezüglich Diagnostik, Therapie und vor allem Nomenklatur, immer wichtiger wird.

## 1.1 Nomenklatur

In der momentan vorhandenen Literatur werden die Begriffe PSC, ASC und PSC/AIH-Overlap uneinheitlich verwendet. Im folgenden Kapitel möchte ich sowohl einen zeitlichen, als auch einen geografischen Überblick über die Verwendung der Begriffe geben.

### 1.1.1 Geschichtlicher Überblick

PSC wurde 1867 zum ersten Mal beschrieben, aber aufgrund fehlender diagnostischer Möglichkeiten bis zur Einführung der endoskopischen Cholangiographie in den 1970ern selten diagnostiziert. (9) In früher Literatur zwischen 1987 und 1999 ist meist nur der Begriff PSC zu finden, dennoch berichten die Autoren bereits häufig über eine "chronisch aktive Hepatitis", AIH oder positive Autoantikörper (AAK). Bereits 1987 war bei El-Shabrawi et al. vor der PSC-Erstdiagnose bei 5 von 13 PatientInnen histologisch eine AIH festgestellt bzw. eine "autoimmune chronisch aktive Hepatitis" diagnostiziert worden. (10) 1993 zogen Maggiore et al. in Italien den Schluss, dass eine Assoziation zwischen AIH und SC bestehen könnte. (11) 1994 testeten Debray et al. 32 ihrer 56 PatientInnen auf Anti-Smooth-Muscle-Antikörper (SMA), Anti-Liver-Kidney-Microsomes Typ 1-Antikörper (LKM1) und Antinukleäre Antikörper (ANA), wovon bei 2 PatientInnen ebenfalls eine SMA/ANA positive "chronisch aktive Hepatitis" festgestellt wurde. (12) Auch Wilschanski et al. berichten ein Jahr später von 9 PatientInnen in ihrer Studie, die durch die klinische Präsentation einer "chronisch aktiven Hepatitis" auffällig wurden. Sie beschrieben, dass diese Gruppe klinisch einer AIH ähnelte. Auch Immunglobulin G (IgG) und Aminotransferasen waren erhöht. Bei 5 von 32 TeilnehmerInnen wurde aufgrund der Leberhistologie zuvor die Verdachtsdiagnose einer AIH gestellt; positive SMA bzw. ANA fanden sich bei 19 bzw. 14 Kindern. (9) Während 1995 die Autoren noch die Konklusion zogen, dass PSC AIH klinisch imitieren kann, veröffentlichten Germana Gregorio und Georgina Mieli-Vergani 1997 bereits einen Artikel im Indian Journal of Gastroenterology, in dem sie der AIH imitierenden SC aufgrund der autoimmunen Merkmale einen eigenen Namen geben - "ASC". Sie verweisen darin auch auf eine Studie über ASC, die sie ein Jahr zuvor veröffentlicht hatten und in der die Bezeichnung ASC das erste Mal gefallen zu sein scheint. (13) 1999 hinterfragten Roberts et al. in einer Review über PSC bei Kindern kritisch die Beziehung zwischen PSC und AIH. Auch wenn auch sie keinen anderen Begriff als PSC verwendeten, erwogen sie verschiedene Hypothesen für die Assoziation der beiden Erkrankungen (1. Overlap, 2. Mimicry, 3. unterschiedliche Erkrankungen, die nur zufällig gemeinsam auftreten). (3) 2001 führten Gregorio et al. am King's College in London über 16 Jahre eine große prospektive Studie betreffend SC und AIH durch. Das Ziel war herauszufinden, ob SC mit autoimmuner Serologie und AIH verschiedene Entitäten sind. Dabei verwendeten sie bereits den Begriff ASC bzw. "Autoantikörper positive SC" und definierten die Erkrankung radiologisch durch Merkmale einer

Cholangiopathie (Irregularitäten, Strikturen, fokale Dilatationen) und serologisch durch positive AAK (ANA, SMA, LKM1). Die AutorInnen erwähnten ebenfalls, dass hinter manch einer adulten PSC eine fortgeschrittene, ausgebrannte ASC stecken könnte. (5) Seit der Jahrtausendwende werden die Begriffe "ASC" (2, 5, 14-17) bzw. "PSC/AIH-Overlap" (2, 4, 6, 18-20) regelmäßig verwendet. Der zeitliche Verlauf der Nomenklatur ist in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1: Zeitliche Ordnung der Begriffe bei unterschiedlichen Autoren**

Anm.: (1) retrospektive Studie, (2) prospektive Studie, (3) Review/Artikel; \*erste Erwähnung von ASC

	PSC	ASC	PSC/AIH-Overlap	Beschreibung einer "chronisch aktiven Hepatitis"
<b>El-Shabrawi et al. 1987 (1)</b>	✓			✓
<b>Maggiore et al. 1993 (1)</b>	✓			
<b>Debray et al. 1994 (1)</b>	✓			✓
<b>Wilschanski et al. 1995 (1)</b>	✓			✓
<b>Gregorio et al. 1996 (3)</b>	✓	✓*		
<b>Roberts et al. 1999 (3)</b>	✓			
<b>Angulo et al. 1999 (3)</b>	✓			
<b>Gregorio et al. 2001 (2)</b>	✓	✓		
<b>Feldstein et al. 2003 (1)</b>	✓		✓	
<b>Batres et al. 2005 (1)</b>	✓		✓	
<b>Mieli-Vergani et al. 2008 (3)</b>	✓	✓		
<b>Miloh et al. 2009 (1)</b>	✓		✓	
<b>Girard et al. 2012 (3)</b>	✓	✓	✓	
<b>Deneau et al. 2013 (1)</b>	✓	✓		
<b>Rojas et al. 2014 (1)</b>	✓		✓	
<b>Smolka et al. 2016 (1)</b>	✓	✓		
<b>Valentino et al. 2016 (1)</b>	✓	✓		
<b>Deneau et al. 2017 (1)</b>	✓		✓	

Während die Definition der PSC in der Literatur relativ einheitlich ist, ist derzeit nicht ersichtlich, welche Fälle als ASC bzw. AIH/PSC-Overlap klassifiziert werden. Dementsprechend wird dies auch von verschiedenen Studienautoren unterschiedlich gehandhabt, was einen Vergleich der Studienergebnisse erschwert. Die verschiedenen verwendeten Definitionen, aufgrund welcher ASC bzw. AIH/PSC-Overlap in den Studien als solche klassifiziert wurden, sind in Tabelle 3 am Ende des Kapitels zusammengefasst. Dabei ist zu beachten, dass die Kriterien der Internationalen Autoimmunhepatitis Gruppe (IAIHG) zur Diagnosestellung ebenfalls positive AAK bzw. eine typische Leberhistologie beinhalten. Diese Kriterien sind für Studien, die die IAIHG-Kriterien verwendet haben, in Tabelle 3 nicht extra ausgewiesen. "Positive AAK" bzw. "Histologische AIH-Diagnose" bezieht sich auf die alleinige Verwendung dieses Kriteriums.

Sehr oft wird für die Diagnose der AIH der Score der IAIHG verwendet. Diese Methode wurde 1993 zum ersten Mal entwickelt, um AIH diagnostizieren und von chronischer Hepatitis unterscheiden zu können. Der Score wurde 1999 (21) überarbeitet, um die Spezifität zu erhöhen und die Kriterien einfacher zu gestalten. 2008 wurde der Score schließlich nochmals überarbeitet und vereinfacht. (22) Die jeweiligen Kriterien der Scores von 1999 und 2008 sind in Tabelle 2 nachzulesen. Die Sensitivität bzw. Spezifität mithilfe des Scores eine "wahrscheinliche" AIH zu diagnostizieren wurden 2008 mit 88% bzw. 97% angegeben. Bei Diagnose einer "definitiven" AIH lagen sie bei 81% bzw. 99%. (22) Studien untersuchten die Nützlichkeit dieser Kriterien bei Kindern und Jugendlichen und kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Hiejima et al. fanden eine hohe Spezifität, aber niedrige Sensitivität und zweifelten die Nützlichkeit der Kriterien von 2008 bei Kindern an. (23) Mileti et al. hingegen befanden die Kriterien sehr wohl für nützlich im Kindes- und Jugendalter und beschrieben eine Sensitivität von 87% bzw. eine Spezifität von 89% bei "wahrscheinlicher" AIH, so wie eine Sensitivität von 80% bzw. eine Spezifität von 100% bei Diagnose einer "definitiven" AIH. (24) Zu erwähnen ist, dass die Kriterien nicht geeignet sind, um zwischen AIH oder ASC zu unterscheiden, da im Score keine cholangiographische Untersuchung bei Erkrankungsbeginn enthalten ist. Dementsprechend könnten aufgrund des Scores viele ASC primär fälschlich als AIH falsch diagnostiziert werden.

Tabelle 2: Inhalte der IAIHG-Scores von 1999 bzw. 2008

IAIHG Score 1999 (21) "Überarbeitete Kriterien"	IAIHG Score 2008 (22) "Vereinfachte Kriterien"
➤ Weibliches Geschlecht	➤ ANA oder SMA positiv (bzw. LKM, SLA)
➤ AP:AST (oder ALT) Ratio	➤ IgG-Erhöhung
➤ Serumglobulin oder IgG-Erhöhung	➤ Typische Leberhistologie
➤ ANA, SMA oder LKM	➤ Abwesenheit einer viralen Hepatitis
➤ AMA positiv	
➤ Virale Hepatitismarker	
➤ Medikamentenanamnese	
➤ Durchschnittlicher täglicher Alkoholkonsum	
➤ Leberhistologie	
➤ Zusätzliche Parameter: • Seropositivität für andere AAK • HLA DR3 oder DR4	
➤ Therapieansprechen	
Definitive AIH > 15	Definitive AIH ≥ 7
Wahrscheinliche AIH 10-15	Wahrscheinliche AIH ≥ 6

Tabelle 3: Diagnosestellung von PSC bzw. ASC in verschiedenen Studien

\*Gregorio et al. stellten die ASC-Diagnose durch Cholangiographie bei Kindern mit zuvor bekannter chronischer AAK-positiver Hepatitis

	PSC bzw. SC - Definition			ASC bzw. PSC/AIH -Overlap - Definition			
	Diagnose aufgrund von:			Diagnose aufgrund von:			
	Radiologie/ Cholangiographie	Laborchemie	Histologie	zusätzlich zur PSC-Diagnose:			
			Positive AAK	Histologie	AIH-Diagnose lt. IAIHG 1999	AIH-Diagnose lt. IAIHG 2008	
<b>Gregorio et al. 2001 *</b>	✓			✓			
<b>Feldstein et al. 2003</b>	✓					✓	
<b>Miloh et al. 2009</b>	✓	✓	✓	✓	✓	<i>retrospektiv angewandt</i>	
<b>Deneau et al. 2013</b>	✓	✓	✓				✓
<b>Rojas et al. 2014</b>	✓			✓			
<b>Smolka et al. 2016</b>	✓					✓	
<b>Valentino et al. 2016</b>	✓		✓	<i>mit oder ohne</i>	✓		
<b>Deneau et al. 2017</b>	✓	✓	✓				✓

## 1.1.2 Geografischer Überblick

In der vorhandenen Literatur gibt es auch geografisch gesehen Unterschiede in der Verwendung der Nomenklatur betreffend SC. Wenn man oben genannte Werke in geografischer Hinsicht vergleicht, fällt auf, dass ASC häufiger im europäischen Raum verwendet wird. Tabelle 4 zeigt einen Vergleich dieser Studien und Artikel.

**Tabelle 4: Geografische Zuordnung der unterschiedlichen Begriffe für SC**

	<b>nur PSC</b>	<b>PSC + <u>ASC</u></b>	<b>PSC + <u>PSC/AIH-Overlap</u></b>
<b>USA</b>	<i>Angulo et al. 1999</i>	<i>Valentino et al. 2016 (beides)</i> <i>Deneau et al. 2013</i>	<i>Deneau et al. 2017</i> <i>Rojas et al. 2014</i> <i>Miloh et al. 2009</i> <i>Batres et al. 2005</i> <i>Feldstein et al. 2003</i>
	1 Mal	2 Mal	6 Mal
<b>Kanada</b>	<i>Roberts et al. 1999</i> <i>Wilschanski et al.</i> <i>1995</i>	-	-
	2 Mal	-	-
<b>Europa</b>	<i>Debray et al. 1994</i> <i>(Frankreich)</i> <i>El-Shabrawi et al.</i> <i>1987</i> <i>(United Kingdom)</i> <i>Maggiore et al. 1993</i> <i>(Italien)</i>	<i>Girard et al. 2012 (Frankreich) (beides)</i> <i>Gregorio et al. 1996</i> <i>(United Kingdom)</i> <i>Gregorio et al. 2001</i> <i>(United Kingdom)</i> <i>Smolka et al. 2016</i> <i>(Tschechien)</i>	
	3 Mal	3 Mal	1 Mal
<b>Insgesamt</b>	6 Mal	5 Mal	7 Mal

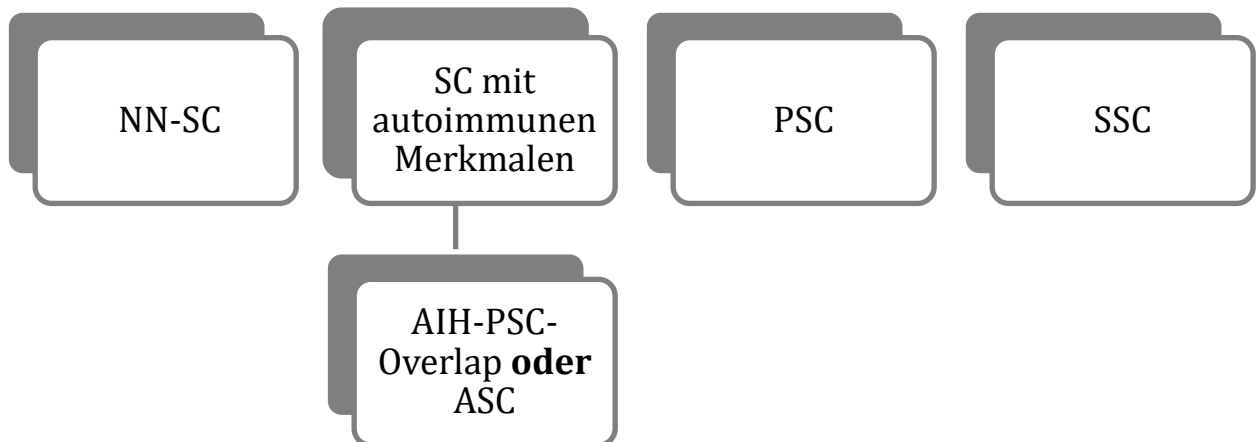
Nach der Einführung des Begriffes ASC in London durch Germana Gregorio und Georgina Mieli-Vergani im Jahr 1996, blieben die genannten AutorInnen vorerst die Einzigen, die diese Bezeichnung verwendeten. Erst zehn Jahre nach der großen prospektiven Studie von Gregorio et al. am King's College in London 2001 (5) tauchte der Begriff ASC häufiger in Veröffentlichungen auf, davon zwei Mal in Europa (2, 16) und zwei Mal in den USA (15, 17). Beide amerikanische Studien wurden jedoch erst innerhalb der letzten sechs Jahre veröffentlicht. Auffällig ist, dass in den USA generell eher der Begriff des PSC/AIH-Overlap verwendet wird, während diese Bezeichnung in der untersuchten europäischen Literatur der letzten zwanzig Jahre nur ein Mal vorkommt. In besagter Review von Girard et al. (2) aus Frankreich werden jedoch sowohl der Begriff ASC, als auch PSC/AIH-Overlap verwendet. Artikel und Studien, in denen trotz positiver AAK oder Vorkommen einer "chronisch aktiven Hepatitis" nur der Begriff PSC verwendet wird, sind geografisch gesehen sowohl in den USA, Kanada und dem europäischen Raum zu finden. Generell wurden jene Studien allerdings bereits vor dem Jahr 2000 publiziert. Dies lässt vermuten, dass die alleinige Verwendung des Begriffs PSC für alle Entitäten auf eine andere Studienlage zur damaligen Zeit zurückzuführen ist.

### 1.1.3 Deutsche Leitlinie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (25) gab 2017 eine Leitlinie für die Einteilung von SC im Kindes- und Jugendalter heraus. Laut dieser Leitlinie besteht eine starke Empfehlung die pädiatrischen SC in folgende vier Subtypen einzuteilen:

- I. Neonatale Sklerosierende Cholangitis (NN-SC)
- II. SC mit autoimmunen Merkmalen
  - AIH-PSC-Overlap **oder** ASC genannt
- III. Primäre SC (PSC) ohne Zeichen eines (Auto-) Immunprozesses
- IV. Sekundäre Sklerosierende Cholangitis (SSC)

Abbildung 1: Nomenklatur der deutschen Leitlinie



Die Leitlinie schlägt für eine SC mit autoimmunen Merkmalen die Verwendung beider Begriffe (ASC bzw. AIH/PSC-Overlap) vor. Es wird jedoch auch auf die fehlende einheitliche Nomenklatur hingewiesen, vor allem auf die uneinheitliche Verwendung der Begriffe ASC bzw. AIH/PSC-Overlap in den verschiedenen Veröffentlichungen. Auch die Tatsache, dass in der bisher vorhandenen Literatur meist nicht zwischen PSC und ASC bzw. AIH/PSC-Overlap unterschieden wird, findet Erwähnung.

## 1.2 Autoimmun-Sklerosierende Cholangitis

Die ASC ist eine chronische cholestatische Erkrankung, die sich durch eine Entzündung und progressive obliterative Fibrose der extra- und intrahepatischen Gallengänge manifestiert, die sich cholangiographisch als Strikturen und Dilatationen zeigen. Sie geht mit einer chronisch aktiven Hepatitis einher und wird von manchen AutorInnen deshalb auch als PSC/AIH-Overlap bezeichnet. (1, 2, 5, 15, 25) Die autoimmunen Merkmale ähneln klinisch, biochemisch und histologisch in groben Zügen denen der pädiatrischen AIH (siehe Kapitel Differentialdiagnosen). Während sich im Erwachsenenalter selten autoimmune Merkmale bei SC finden, ist die ASC im Kindes- und Jugendalter die häufigste SC. Die Inzidenz der Erkrankung beträgt 4/1 000 000 Personen. Die Prävalenz kann mit 30-40/1 000 000 Personen angegeben werden (25) und stimmt somit weitgehend mit der Prävalenz der pädiatrischen AIH Typ 1 überein. (19, 26) Beide Geschlechter sind in etwa gleich häufig betroffen. (8, 27) Gregorio et al. berichten jedoch von einer leichten Mädchenwendigkeit von 55% bei ASC. (5)

### 1.2.1 Pathogenese

Die Ätiologie der ASC ist unbekannt - eine Rolle bei der Entstehung der Erkrankung spielen vermutlich sowohl eine genetische Prädisposition, als auch Umweltfaktoren. Ebenso können Störungen der zellulären und humoralen Immunmechanismen als zu Grunde liegende Ursachen in Betracht gezogen werden. Die Leberbeteiligung bei der ASC zeigt AIH-typische Aspekte (siehe Kapitel Histologie). Eine Theorie zur Pathogenese der AIH besagt, dass eine initiale Verletzung bei genetisch prädisponierten PatientInnen zu einer starken inflammatorischen Antwort führen könnte, die vor allem CD4+ T-Lymphozyten betrifft, welche wiederum durch Erkennen eines Antigens auf Hepatozyten eine Kaskade von Ereignissen auslösen. Es kommt zur massenhaften Freisetzung von Zytokinen, die wiederum die Schädigung der Leber initiieren. (20) Die ASC ist stark mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) assoziiert. (5, 20, 27) Eine Hypothese für die Erklärung kollektiver hepatobiliärer Schäden, die eine konsekutive Zerstörung der Gallenwege bewirken, bezieht sich auf einen Zusammenhang zwischen ASC und gleichzeitiger CED. Die Schädigung der Gallenwege könnte bei genetisch prädisponierten Individuen durch eine portale Bakteriämie bedingt sein, die als Antigen für die Immunreaktion in der Leber wirkt. Diese Bakteriämie entsteht durch Aufnahme von intestinalen Bakterientoxinen in der erkrankten Mukosa im Kolon, die in Folge dann durch fortlaufende Aktivierung von Tumor-Nekrose-Faktor die Kupffer-Zellen in der Leber aktivieren. (1) Ob die Assoziation zwischen CED und SC auf einem gemeinsamen pathologischen Agens beruht, oder vielleicht der gleiche Entzündungsprozess bei der Pathogenese beider Erkrankungen beteiligt ist, bedarf weiterer Untersuchungen. Weitere Hypothesen handeln von chronischen Infektionen der Gallenwege oder ischämischen Schäden der beteiligten Gefäße (20). Gregorio et al. berichten in ihrer prospektiven Studie bei einem Kind über die Entwicklung von AIH zu ASC (Aufreten von typischen Gallengangläsionen 8 Jahre nach unauffälliger ERCP bei der Erstpräsentation) (5). Dies könnte auf einen ähnlichen pathogenetischen Mechanismus der beiden Erkrankungen hinweisen.

### 1.2.2 Diagnose

Die Diagnose der ASC basiert auf der klinischen Präsentation, laborchemischen Veränderungen, Histologie und vor allem cholangiographischen Veränderungen.

### 1.2.2.1 Klinik

Die ASC präsentiert sich ähnlich wie die AIH mit unspezifischen Symptomen einer Lebererkrankung. In 25-40% bestehen Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit und Müdigkeit. Die variable und uncharakteristische klinische Präsentation führt oft zur Diagnoseverzögerung. (25) Eine große prospektive Studie berichtet über Ikterus bei 15 von 27 ASC-PatientInnen (55%) zum Diagnosezeitpunkt. 10 ASC-PatientInnen hatten jedoch niemals Ikterus in der Vorgeschichte, was darauf hinweist, dass Ikterus kein verlässliches Symptom darstellt. 9 der 27 TeilnehmerInnen dieser Studie wurden im Zuge anderer Abklärungen durch eine Hepatomegalie und abnorme Leberfunktionstests auffällig. (5) Im Langzeitverlauf können sich extrahepatische Begleiterkrankungen entwickeln - Arthritis, Kolitis, Glomerulonephritis, hämolytische Anämie und Thrombozytopenie. Auch eine Hepatosplenomegalie und Leberhautzeichen wie Spidernävi, Palmar- und Plantarerythem, Lacklippen oder eine Lackzunge sind möglich. (28) Schlussendlich kann die ASC zu portaler Hypertension und den damit vergesellschafteten Komplikationen führen, als auch zu interventionsbedürftigen biliären Strikturen, zur Leberzirrhose oder zur Lebertransplantation. (6, 25)

Die ASC tritt, wie oben bereits erwähnt, oft in Kombination mit einer CED auf. Eine kürzlich erschienene retrospektive, multizentrische Studie fand in 60-90% der ASC-Fälle eine Assoziation mit einer CED. 2/3 der PatientInnen litten an Colitis ulcerosa (CU), das andere Drittel an Morbus Crohn oder an einer unbestimmten Colitis. Die CED kann vor, gleichzeitig oder auch nach der Erstdiagnose einer ASC in Erscheinung treten. (6) Bei den an SC und CU erkrankten Kindern ist laut Girard et al. ein spezieller Phänotyp bekannt. In 75% der Fälle besteht zum Diagnosezeitpunkt der CU eine Pancolitis, jedoch mit weit weniger schwerem Verlauf als sonst. (2, 29) Es empfiehlt sich bei Diagnosestellung der ASC die primäre Abklärung einer CED mit Messung fäkaler Entzündungsparameter wie Calprotectin, sowie eine initiale Endoskopie (Ösophago-Gastro-Duodenoskopie und Ileoskopie). Wiederholte Routinemessungen sollten alle zwei Jahre erfolgen. (25) Das Risiko für Kolonkarzinome bei Kindern und Jugendlichen mit CED und ASC und/oder PSC ist laut Datenlage nicht erhöht (30, 31), dementsprechend sind Überwachungskoloskopien im Kindes- und Jugendalter bis zum Erreichen der Volljährigkeit nicht empfohlen. (25)

### 1.2.2.2 Laborparameter

Wichtig für die Diagnosestellung ist die Bestimmung der AIH-relevanten AAK, die bei der ASC erhöht sind. Diese sind jedoch, analog zu Erwachsenen, kein spezifisches Diagnosekriterium. Sie werden mittels indirekter Immunfluoreszenztests detektiert. Positive Testergebnisse sollten durch spezifische Tests wie ELISA oder Immunoblot nochmals überprüft werden. (25) Die wichtigsten AAK sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

**Tabelle 5: Autoantikörper**

<i>Antikörper</i>	<i>Abkürzung</i>
<b>Antinukleäre Antikörper</b>	ANA
<b>Anti-Smooth-Muscle-Antikörper</b>	SMA
<b>Anti-Soluble-Liver-Antigen/Liver-Pancreas-Antigen</b>	SLA/LP
<b>Perinukleäre Anti-Neutrophile</b>	pANCA
<b>Cytoplasmatische Antikörper</b>	

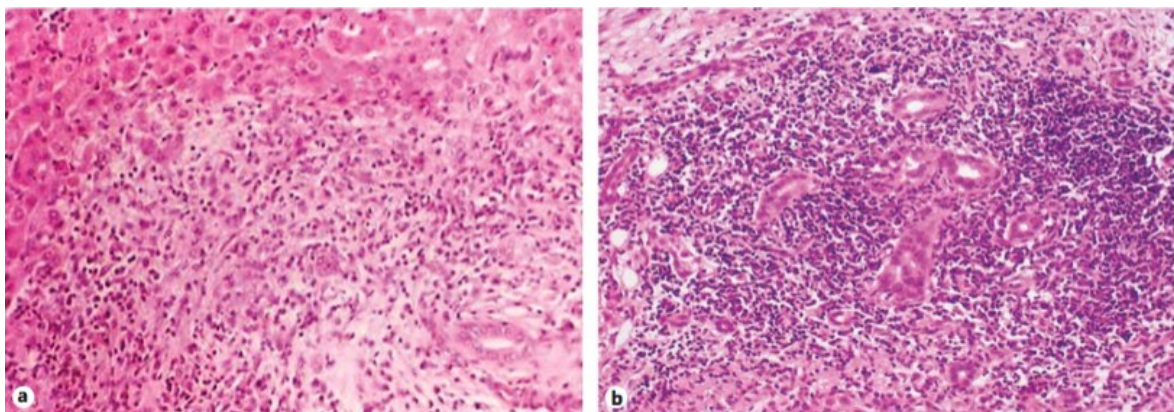
Gregorio et al. zeigten in ihrer Studie, dass 26 von 27 an ASC erkrankten Kindern serologisch ANA und/oder SMA positiv waren. Während nur eine ASC-PatientIn LKM1 positiv war, wiesen 20 ASC-Betroffene (74%) perinukleäre Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antikörper (pANCA) auf. (5) Auch deutlich erhöhte Alanin- bzw. Aspartat-Aminotransferasen (ALT bzw. AST), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (GGT), sowie erhöhte IgG-Spiegel sind typisch. (5, 14, 25) Miloh et al. beschrieben in ihrer Studie, die an 47 Kindern durchgeführt wurde, höhere Serumspiegel von ALT, AST, Alkalischer Phosphatase (AP) und auch GGT bei der ASC-Gruppe im Vergleich zur PSC-Gruppe. (4) Gregorio et al. berichten bei 78% der ASC-PatientInnen von einer erhöhten AST. 70% hatten erhöhte Spiegel der GGT, die prinzipiell als guter Marker angesehen werden kann. In frühen Erkrankungsstadien kann der cholestatische Aspekt der ASC jedoch noch fehlen; damit kann der GGT Spiegel auch noch im Normbereich liegen. In der gleichen Studie hatten 59% normale Spiegel der AP. (5) Von normaler Serum-AP bei 25-50% berichteten bereits andere Studien. (9, 18) Dies ist kindheitsspezifisch, da bei erkrankten Erwachsenen die AP fast immer erhöht ist. (32, 33) Es ist jedoch wichtig zu erwähnen, dass die AP bei sich im Wachstum befindlichen pädiatrischen PatientInnen

aufgrund ihres potenziell osteogenen Ursprungs generell ein unzuverlässiger Parameter ist. Deshalb ist zur Unterscheidung, ob neben einer AIH auch eine ASC vorhanden ist, bei Kindern die GGT/AST-Ratio der AP/AST-Ratio vorzuziehen. (34)

### 1.2.2.3 Histologie

Bei der Erstdiagnose der ASC sollte eine Leberbiopsie durchgeführt werden, (35, 36) da die histologische Absicherung sowohl für die Diagnose, als auch zur Beurteilung der entzündlichen Aktivität und des Fibrosegrades wichtig ist und histologische Veränderungen nach bereits begonnener Therapie nur mehr eingeschränkt beurteilbar sind. Routineverlaufskontrollen mittels Leberbiopsie werden nicht empfohlen. (25) Generell zeigt sich in der Leberbiopsie ein typisches histologisches Bild, das der AIH ähnelt (8, 20) und sich durch dichtes mononukleäres bzw. plasmazellreiches Infiltrat der Portalfelder, das sich bis zu den Leberläppen ausbreitet, Destruktion der Hepatozyten in der Läppchenperipherie mit Abtragung der Grenzplatten (Grenzzonenhepatitis), kollabierendes Bindegewebe aufgrund von zugrunde gehenden Hepatozyten, Ausbreitung der Portalfelder in die Leberläppchen ("Bridging Collapse") und hepatische Regeneration mit "Rosetten"-Formation auszeichnet. (14)

**Abbildung 2: Histologie der ASC (37)**



*Anm.:* Grenzzonenhepatitis ohne sichtbare Gallengangläsionen bei einem Kind mit ASC (a); Grenzzonenhepatitis mit reichlicher Plasmazellinfiltration und Gallengangläsionen bei einem anderen Kind (b).

Zusätzlich zur parenchymatösen histologischen Manifestation finden sich bei 75% der pädiatrischen PatientInnen mit ASC in der Leberbiopsie zusätzlich histologische Zeichen einer Beteiligung der Gallenwege. Es zeigen sich eine chronische, nicht-eitrige destruierende Cholangitis, floride Gangläsionen, fibröse Obliterationen der Gallengänge

und/oder Duktopenie und eine progressive konzentrische periduktale Fibrose, auch "zwiebelschalenartige Fibrose" genannt. (25) Gregorio et al. berichten jedoch nur bei zwei von 55 Kindern über den typischen "zwiebelschalenartigen" Aspekt der periduktulären Fibrose. (5) Auch bei anderen Studien wiesen nur rund ein Viertel der Kinder diese Fibrose auf, (4, 19) was darauf schließen lässt, dass diese erst in späteren Erkrankungsstadien zum Tragen kommt. Zur Diagnosesicherung und histologischen Beurteilung ist immer eine cholangiographische Absicherung mittels endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) oder Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP) zu empfehlen. (3, 25) Als initiales Verfahren sollte aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität, so wie der niedrigeren Komplikationsrate die MRCP gewählt werden. Eine ergänzende therapeutische ERCP lohnt sich nur in Einzelfällen. (38) Gregorio et al. berichten bei 7% der PatientInnen von einer milden Pankreatitis nach Durchführung einer ERCP. Die Methode hat jedoch auch ihre Vorteile; durch sie können teils auch kleine duktale Auffälligkeiten diagnostiziert werden. (5) Die Beteiligung der Gallenwege zeigt sich durch Irregularitäten in der Mukosa, Gangerweiterungen und/oder Strikturen. (2, 3) In der Leberbiopsie kann jedoch trotz vorhandenen cholangiographischen Auffälligkeiten in bis zu 35% der Fälle kein Hinweis auf eine Veränderung der Gallenwege zu finden sein. (5, 14) Dies zeugt von der Bedeutung der cholangiographischen Verfahren in der Diagnosestellung, da ohne deren Durchführung diese PatientInnen rein histologisch als AIH diagnostiziert würden.

### 1.2.3 Therapie

Bei der Therapie der ASC kommen ähnliche immunsuppressive Wirkstoffe zum Einsatz wie bei der AIH. (19, 26) Sie umfasst entweder eine Glukokortikoid-Monotherapie oder eine Kombinationstherapie von Steroiden und Azathioprin. Die Kombinationstherapie ist vor allem dann von Vorteil, wenn sich die Transaminasenaktivität nicht wie üblich innerhalb von drei Monaten normalisiert. Die initiale Tagesdosis von Prednisolon beträgt 2mg/kg Körpergewicht und sollte 60mg nicht überschreiten. In der ersten Phase der Behandlung wird eine Reduktion der Transaminasen um bis zu 80% innerhalb der ersten acht Wochen angestrebt. Zusätzlich sollte ein genaues Monitoring der PatientInnen erfolgen und die Leberfunktionswerte wöchentlich überprüft werden. Zur Remissionserhaltung, sowie zur Reduktion der Kortikosteroidtherapie und der damit assoziierten Nebenwirkungen wie Osteoporose, Muskelatrophie, Hyperglykämie,

Hypertonie, Vollmondgesicht, Striae rubrae, Glaukom und psychischen Veränderungen, benötigen 85% aller PatientInnen im Langzeitverlauf zusätzlich zum Prednisolon eine ergänzende Azathioprin-Therapie. Diese wird mit 0,5-2mg/kg Körpergewicht angesetzt und die maximale Tagesdosis beträgt 3mg. Die Therapie kann im Verlauf auf eine Erhaltungsdosis von 1-1,5mg/kg Körpergewicht täglich reduziert werden. Ein zeitlich optimaler Therapiebeginn für die additive Azathioprintherapie wurde bisher nicht ausreichend untersucht. Das Medikament besitzt eine potentielle Hepatotoxizität, sowie weitreichende Nebenwirkungen (z.B. gastrointestinale Funktionsstörungen, Leukopenie, Thrombozytopenie, in Einzelfällen megaloblastäre Anämie und ödematöse oder nekrotisierende Pankreatitis), weshalb bei bereits bestehender Zirrhose bzw. zu Beginn der Behandlung Zurückhaltung erforderlich ist. Fallweise kann Azathioprin jedoch auch als Einzeltherapie eingesetzt werden. (25, 28, 39) Ergänzt wird die Therapie in den meisten Zentren durch Gabe von Ursodesoxycholsäure (UDCA) (19, 26), wobei deren Wirksamkeit nicht belegt ist. (25) Wenn sich laborchemisch ein Rücklauf der Transaminasen zeigt (normalerweise innerhalb von 3-8 Wochen), wird eine Reduktion des Prednisolons über 4-8 Wochen angestrebt. Auf lange Sicht sollte die maximale Dosierung 0,2mg/kg Körpergewicht oder 2,5-5mg pro Tag nicht überschreiten. (25, 28, 39) Im Allgemeinen wird diese morgendliche Einmaldosis in Kombination mit einer Erhaltungsdosis Azathioprin verabreicht, (25) da niedrige tägliche Dosen für den Remissionserhalt effektiver sind. (25, 40) Einen anderen Ansatz stellt die Beibehaltung der Azathioprinosis auch nach Rückläufigkeit der Transaminasen dar und diese im Langzeitverlauf nur an das steigende Körpergewicht des Kindes anzupassen. Die Therapie sollte über drei bis fünf Jahre aufrechterhalten werden. Vor dem Absetzen sollte eine Leberbiopsie erfolgen. (28) Bei Nichtansprechen kann ein Versuch mit Ciclosporin bzw. Mycophenolatmofetil gestartet werden. Mycophenolatmofetil bietet sich auch an, wenn Azathioprin nicht vertragen wird. In Einzelfällen kann auf Tacrolimus oder Rituximab zurückgegriffen werden. (25)

#### 1.2.4 Verlauf und Prognose

Verlauf und Prognose der ASC sind mit denen der pädiatrischen AIH zu vergleichen. (25) Das generelle Therapieansprechen und somit auch die Prognose sind für gewöhnlich gut, wenn nicht sogar besser als bei der juvenilen PSC. (12, 15, 16) Es gibt jedoch auch Studien, die von gleicher oder allgemein schlechter Prognose berichten (4, 6, 17, 18).

Deneau et al. untersuchten in einer großen retrospektiven Studie die Langzeitfolgen von 260 Kindern mit ASC. Das 5-Jahres-Überleben mit der nativen Leber betrug 90% und bei 69% der Kinder zeigten sich außerdem innerhalb von 5 Jahren keine Komplikationen wie Aszites, hepatische Enzephalopathie oder Ösophagusvarizen, die durch portale Hypertonie bedingt sind. Zusätzlich wurden bei diesen 69% keine biliären Strikturen auffällig, die eine Intervention erfordert hätten. Keines dieser Kinder entwickelte ein cholangiozelluläres Karzinom (CCC), benötigte eine Lebertransplantation oder starb aufgrund der Lebererkrankung. (6) Auch wenn die parenchymatöse Leberentzündung gut auf die Therapie anspricht, vor allem wenn sie früh begonnen wird, und die entzündliche Aktivität zurückgeht, ist dennoch bei circa der Hälfte der Fälle eine Progression der Gallenwegserkrankung festzustellen. (5) Deneau et al. zeigten, dass sich sowohl ASC, als auch PSC im Hinblick auf die Inzidenz der oben genannten Komplikationen sehr ähnlich verhalten. Sie suggerieren, dass nicht das Ausmaß der durch Immunsuppression behandelbaren, AIH-ähnlichen Leberentzündung die Prognose bestimmt, sondern der Grad der zu Grunde liegenden, nicht behandelbaren Cholangiopathie. (6) Ob bei pädiatrischen PatientInnen ein ähnlich hohes Risiko besteht ein CCC zu entwickeln wie bei Erwachsenen, ist nicht ausreichend untersucht. (25)

Bei einer eventuell vorhandenen Cholestase kann es zu einer Malabsorption von Fetten und fettlöslichen Vitaminen kommen, was Einfluss auf die Entwicklung von Kindern und Jugendlichen haben kann. Deshalb sollten in späteren Erkrankungsstadien oder bei langanhaltender Cholestase regelmäßige Laborkontrollen durchgeführt werden. Blutvitaminspiegel (Vitamin A und E), Vitamin K-abhängige Gerinnungsfaktoren, sowie Parathormon und 25-OH-Cholecalciferol (Vitamin D) sind in 3-Monatsabständen zu kontrollieren. (25) Auch somatische und psychosoziale Entwicklungsparameter wie Pubertätsstadien, Lebensqualität, Körpergewicht und Größe gehören im Vergleich zu Erwachsenen aufgrund der zum Teil frühen Beeinträchtigung regelmäßig evaluiert (41) und die Betreuung interdisziplinär gestaltet. (25)

### **1.3 Primär Sklerosierende Cholangitis**

Die PSC im Kindes- und Jugendalter stimmt mit dem Bild der frühen PSC im Erwachsenenalter überein. (12, 14, 26, 42, 43) Sie tritt im Vergleich zur ASC vermehrt (62%) bei männlichen Kindern und Jugendlichen auf. Das durchschnittliche Manifestationsalter liegt zwischen 7 und 15 Jahren. (25) Sehr selten kommt sie bereits im Säuglingsalter vor. (28) Wenn sie im Säuglingsalter auftritt, dann fällt sie im ersten Lebensjahr mit biochemischen Zeichen einer Cholestase, aber ohne Ikterus, auf. Dies differenziert sie von der NN-SC (siehe Kapitel Differentialdiagnosen), welche sich stets mit einer konjugierten Hyperbilirubinämie in den ersten drei Lebensmonaten manifestiert. (3) Familiäre Häufungen von PSC sind bekannt - bei Verwandten ersten Grades besteht ein 4-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko. (44) Die genaue Prävalenz ist zum aktuellen Zeitpunkt unklar. Es gibt nur ungenaue Zahlen, auch da die betroffenen Kinder in den meisten Studien nicht auf autoimmune Aspekte getestet wurden und manche der PSC-PatientInnen somit womöglich fälschlicherweise als PSC statt ASC klassifiziert wurden. (2)

#### **1.3.1 Pathogenese**

Die Ätiologie der PSC ist bisher ungeklärt. Es wurden Assoziationen mit humanen Leukozytenantigenen B8, DR2, DR3, DR4 beobachtet. (28) Fickert et al. ziehen Vergleiche zwischen Arteriosklerose und PSC und bezeichnen in ihrer Publikation PSC als "Arteriosklerose der Gallenwege". Gemeinsame molekulare, zelluläre, morphologische und pathogenetische Merkmale, so wie ähnliche zentrale Mediatoren lassen auf einen Zusammenhang zwischen den Erkrankungen schließen. Eine gestörte Gallenzusammensetzung durch veränderte biliäre Lipidsekretion könnte zu einer abnormen Lipidoxidation und in Folge zu Kontakt der Cholangiozyten mit toxischen biliären Lipiden führen, wodurch die Entzündung bedingt wird. Auch könnten die Epithelzellen der Gallengänge selbst aktiv am Entzündungsprozess beteiligt sein und hydrophobe Gallensäuren einen Einfluss auf die Induktion von Adhäsionsmolekülen haben. Dies führt in weiterer Folge zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Tight Junctions und somit zur Migration von Entzündungszellen. (45) Pall et al. suggerieren, dass der zu Grunde liegende Mechanismus der Erkrankung mit einer Dysfunktion des Zystische Fibrose Transmembran Rezeptor (CFTR-) Proteins assoziiert sein könnte. (46) Auch eine chronische Bakterienkolonisation, sowie chronische Infektionen der Gallenwege oder ischämische vaskuläre Schäden (siehe Kapitel ASC; Pathogenese) werden vermutet. Wie bei der ASC

besteht auch bei der PSC eine starke Assoziation mit CED. (47) Dies lässt auch hier Ähnlichkeiten in der Pathogenese der beiden Erkrankungen vermuten.

### 1.3.2 Diagnose

Die Diagnose wird in Zusammenschau klinischer, biochemischer, histologischer und cholangiographischer Befunde gestellt. Vor allem bei älteren Kindern sollte bei konkretem Verdacht auf eine PSC eine Cholangiographie durchgeführt werden. Hierfür bieten sich sowohl ERCP, als auch MRCP an. (28) Wenn nichts auf einen zusätzlichen autoimmunen Aspekt hindeutet, kann bei typischer Konstellation der PSC auf eine Leberbiopsie im Laufe der Diagnosestellung verzichtet werden. (25)

#### 1.3.2.1 Klinik

Die Erkrankung manifestiert sich meist in der Kindheit bis zur frühen Adoleszenz mit uncharakteristischen Symptomen einer chronischen Lebererkrankung. Diese umfassen Anorexie, Ikterus, abdominelle Beschwerden, Aszites, Hepato- oder Splenomegalie, (2-4, 25, 26) genauso wie Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit und Blässe. Eventuell finden sich auch Juckreiz, Ikterus, Nasenbluten, Durchfall und Fettintoleranz. (28) Auch vermindertes Wachstum, fehlender Pubertätsbeginn oder eine verzögerte Pubertätsentwicklung können auf eine PSC hinweisen. (25) Bis zu 80% der Kinder präsentieren sich ohne Ikterus. (3) Symptome wie Pruritus und Müdigkeit kommen für gewöhnlich erst in späteren Stadien zum Tragen (14, 26, 44). In 20% der Fälle besteht zum Diagnosezeitpunkt auch Beschwerdefreiheit. (44) Der exakte Beginn der Erkrankung ist meistens aufgrund eines schleichenden Anfangs schwer festzulegen. (2) Bei asymptomatischen PatientInnen fand sich in Studien oft schon eine fortgeschrittene Erkrankung mit höheren Fibrorestadien. (4, 48) Ein typisches Symptom der PSC ist eine sich aufgrund der portalen Hypertension entwickelnde Splenomegalie, die meist als Zufallsbefund bei der klinischen Untersuchung auffällig wird. Sie kann sich auch als einziges Symptom zum Diagnosezeitpunkt manifestieren. Außerdem müssen bei der Diagnosestellung rheumatologische und hämatologische Ursachen ausgeschlossen, sowie Differentialdiagnosen wie Portalvenenthrombose, nicht zirrhotische portale Hypertension oder eine kryptogene Zirrhose abgeklärt werden. (3)

Auch bei der PSC besteht eine starke Assoziation mit CED. Aufgrund dessen wird bei Erstdiagnose der PSC analog zur ASC die primäre Messung eines fäkalen Entzündungsparameters wie Calprotectin, mit wiederholten Routinemessungen alle zwei Jahre empfohlen. (25) Es besteht keine Korrelation zwischen Schweregrad und Beginn von PSC und CED. (4) 70-80% der PatientInnen mit PSC leiden gleichzeitig an einer CED, vor allem CU (über 75%). Andererseits entwickeln etwa 5% aller CU-PatientInnen eine PSC. (49) Die CED kann vor, gleichzeitig oder erst im weiteren Verlauf nach Diagnose einer PSC auffällig werden. Bei Miloh et al. wurde jedoch nur bei 15% der Kinder die PSC vor der CED diagnostiziert. CED war in 26% der Fälle die Erstdiagnose und die gleichzeitige Diagnose beider Erkrankungen wurde in 59% gestellt. (4)

### 1.3.2.2 Laborparameter

Laborchemisch finden sich mäßiggradige Aktivitätssteigerungen der Transaminasen (ALT/AST), eine leichte Erhöhung des Bilirubins (28), sowie erhöhte Cholestaseparameter wie GGT und Gesamtgallensäuren. (25) Die Aktivität der AP kann zusammen mit der GGT fallweise erhöht sein, häufig auch ohne, dass das Bilirubin erhöht ist. (2) In der Literatur finden sich jedoch auch Fälle mit normaler AP und GGT. (5, 9, 10) Die AP ist bei Kindern, wie bereits erwähnt, prinzipiell diagnostisch problematisch. (9, 25, 34) In der Regel sind bei der PSC keine AIH-typischen AAK nachzuweisen. Dennoch kann gelegentlich der Nachweis von pANCA gelingen. (25, 28) Studien berichten von Seropositivität zwischen 40-80% bei PSC-PatientInnen. (6, 9, 15, 16, 19) Miloh et al. fanden in ihrer retrospektiven Studie bei knapp einem Drittel der PatientInnen mit PSC ohne Overlap-Syndrom zumindest einen positiven Autoimmunmarker. 50% der PSC-PatientInnen, die zusätzlich an CED erkrankt waren, hatten ebenfalls positive pANCA. (4) Dennoch sind ANCA nicht als spezifisch anzusehen.

### 1.3.2.3 Histologie

Die histologische Manifestation der PSC im Kindes- und Jugendalter ähnelt sehr der adulten PSC und zeigt sich durch eine septale Fibrose oder Zirrhose. Die Cholangiographie ist das diagnostische Verfahren der ersten Wahl. In der MRCP bzw. ERCP zeigen sich intra- und extrahepatische Strikturen und Dilatationen der Gallenwege (1, 3). Verglichen mit der ERCP liegt die Sensitivität bzw. Spezifität der MRCP Veränderungen der Gallenwege darstellen zu können zwischen 80-90%. (38) Meist sind sowohl die intra-, als

auch extrahepatischen Gallenwege betroffen. Alleinige intra- oder extrahepatische Beteiligung ist selten. Sehr selten ist auch der Ductus pancreaticus mitbetroffen. (2) Auch wenn bei der PSC im Gegensatz zur ASC eine Leberbiopsie zu einer bereits cholangiographisch gesicherten Diagnose nicht mehr viel beitragen kann (50), bietet sie sich im Einzelfall jedoch trotzdem gut an, um andere Erkrankungen, eine hepatische Beteiligung oder ASC definitiv ausschließen zu können. (4)

### 1.3.3 Therapie

Für die PSC ist keine Standardbehandlung etabliert, die durch Studien überprüft ist. Die Therapie besteht generell aus medikamentösen, sowie endoskopischen Ansätzen, ähnlich wie bei Erwachsenen. Laut deutscher S2k Leitlinie (Stand 2017) ist bei alleiniger PSC ohne Hinweis auf autoimmune Prozesse eine immunsuppressive Therapie nicht gerechtfertigt, da dies keinen nachgewiesenen Vorteil bringt. (25) Wenn zusätzlich zur PSC eine CED vorliegt wird die Therapie an die Darmsymptomatik angepasst und eine Gabe von UDCA empfohlen. UDCA wird häufig auch als Dauertherapie in Tagesdosen von 13-23 mg/kg Körpergewicht eingesetzt. (25, 28) Die bei Erwachsenen beobachteten Risiken (unter anderem schnellere Entstehung von Ösophagus- und gastralen Varizen, so wie Leberzirrhose; frühere Notwendigkeit einer Lebertransplantation; kürzere Zeitspanne bis zum Tod (51)) wurden im Zusammenhang mit dieser Therapie selbst in hohen Dosen bei Kindern bisher nicht beobachtet, obwohl es für UDCA im Kindes- und Jugendalter weder Studiendaten oder Zulassung gibt. (25, 51) Stattdessen geht die Gabe von UDCA meist mit einer deutlichen Besserung des Krankheitsbildes einher. Die Leberwerte normalisieren sich meist und auch eine Besserung des klinischen Bildes (Juckreiz, Müdigkeit) ist möglich. Die Therapie wird über Jahre fortgesetzt und regelmäßige Verlaufskontrollen sind notwendig. (28) Endoskopisch-interventionelle Therapien wie Dilatationen der Gallenwege oder Einsatz eines Stents sind vor allem bei obstruktiver Cholestase zu erwägen. Allerdings ist die Indikationsstellung bei diesen Therapieansätzen aufgrund des erhöhten Risikos für eine Cholangitis und/oder Pankreatitis kritisch anzugehen. (25) Neuere Studien untersuchen die Wirkung einer antibiotischen Therapie mit Vancomycin. Die Therapie könnte durch eine Veränderung des Darmmikrobioms eine Verbesserung von Transaminasen und Klinik hervorrufen. Eine orale Intervall- oder Dauertherapie mit einer Dosis von 50mg/kg Körpergewicht zeigte signifikante Laborverbesserungen, von denen vor allem PatientInnen mit Pruritus und ohne

Leberzirrhose profitieren können. (52, 53) Davies et al. erwirkten in ihrer Studie durch die orale Verabreichung von Vancomycin über 54±43 Monate bei 14 pädiatrischen PatientInnen mit PSC und CED eine Reduktion von ALT und GGT und einer Verbesserung der Symptome. (53) Bei Vorliegen einer relevanten Cholestase bieten sich eine Ernährungstherapie bzw. -ergänzung mit mittelkettigen Triglyceriden und eine Substitution mit fettlöslichen Vitaminen an. Laut S2k Leitlinie (Stand 2017) ist die intravenöse bzw. intramuskuläre Gabe meist nicht erforderlich, da die notwendigen Mengen gut über erhöhte orale Zufuhr erreichbar sind. (25)

### 1.3.4 Verlauf und Prognose

Die PSC ist eine langsam progrediente Erkrankung, weswegen es sich anbietet Laborparameter, sowie Vitaminstatus, Blutvitaminspiegel (besonders Vitamin A und E), Parathormon, Vitamin D und Gerinnungsfaktoren (besonders Vitamin-K-anhängige) regelmäßig (z.B. alle drei Monate) zu kontrollieren. Dies ist besonders im Langzeitverlauf bei klinischer Verschlechterung oder langanhaltender Cholestase wichtig. (25) Gleiches gilt für psychosoziale Entwicklungsparameter wie Pubertätsstadien, Körpergewicht und Größe. (41) Wenn die relevanten Laborparameter unter laufender Therapie ansteigen, sollten bildgebende Verfahren ihren Einsatz finden. Primär bietet sich eine Ultraschalluntersuchung an, den Umständen entsprechend sind auch eine ERCP oder MRCP durchzuführen, um dominante Stenosen zu erkennen. Falls der Verdacht eines portalen Hypertonus besteht, empfiehlt sich die regelmäßige Kontrolle bezüglich Ösophagusvarizen, eines Hypersplenie-Syndroms und einer hepatopulmonalen Symptomatik. (25) Langfristig muss auf die Entwicklung von Gallensteinen, rezidivierenden Cholangitiden oder einer biliären Leberzirrhose geachtet werden, welche zur Lebertransplantation führen kann. (28) Wenn zum Diagnosezeitpunkt bereits eine schwere Splenomegalie besteht, kann dies mit einer schlechteren Prognose einhergehen. (3) Welches Risiko für Kinder und Jugendliche im Hinblick auf die Entwicklung eines CCC im Vergleich zu Erwachsenen besteht ist bisher nicht ausreichend untersucht. (25) Deneau et al. berichten jedoch von der Entwicklung eines CCC in nur 1% (median 6 Jahre nach Diagnosestellung; alle betroffenen Kinder waren mindestens 15 Jahre). (6) Diese Inzidenz ist viel niedriger, als die in ähnlichen Follow-Up-Studien berichtete Inzidenz von 6,8% bei Erwachsenen. (54)

## 1.4 Differentialdiagnosen

### 1.4.1 Autoimmunhepatitis

Die AIH im Kindes- und Jugendalter wird in zwei Subtypen, AIH Typ 1 und AIH Typ 2, je nach AAK-Seropositivität unterteilt. Typ 1 ist seropositiv für SMA und/oder ANA. Bei Kindern und Jugendlichen mit AIH Typ 1 lässt sich bei bis zu 100% einer dieser beiden AAK nachweisen. Dabei ist zu beachten, dass die relevante Titerhöhe viel niedriger anzusetzen ist und die Grenze bei ANA  $\geq 1:20$  liegt. AIH Typ 2 ist seropositiv für LKM1, wobei auch hier die Titergrenze niedriger ist und bei 1:10 liegt. (14, 25) Der Nachweis von Anti-SLA/LP-Autoantikörpern ist mit einem schwereren Krankheitsverlauf und einer höheren Rezidivrate assoziiert. (55) AIH kann im gesamten Kindes- und Jugendalter auftreten und betrifft mit 75-80% vorwiegend Mädchen. (25) Das Verhältnis zwischen erkrankten Mädchen und Jungen liegt bei Typ 1 etwa bei 2:1 und bei Typ 2 bei 3-4:1. (28) Die Erkrankung präsentiert sich, vor allem bei Typ 2, oft hochakut und hat einen aggressiveren Verlauf als bei Erwachsenen. Zeichen einer akuten Hepatitis sind häufig (40%), jedoch kann auch fulminantes bzw. akutes Leberversagen (43%), vor allem bei Typ 2, auftreten. (14) Das mediane Erkrankungsalter bei der AIH Typ 1 beträgt 11 Jahren und bei der AIH Typ 2 wiederum 7 Jahre. Ferner können bei der AIH Typ 2 sowohl Neugeborene bis zum 28. Lebensjahr, Säuglinge im ersten Lebensjahr, so wie kleine Kinder betroffen sein, während sich die AIH Typ 1 eher bei Adoleszenten manifestiert. AIH Typ 1 ist doppelt so häufig im Kindes- und Jugendalter. (25, 56) Ein Vergleich der AIH Subtypen 1 und 2 ist in Tabelle 6 veranschaulicht.

Tabelle 6: AIH Subtypen im Kindes- und Jugendalter

	Typ 1	Typ 2
<b>Autoantikörper</b>	SMA und/oder ANA positiv	LKM1 positiv
<b>Medianes Erkrankungsalter</b>	11 Jahre	7 Jahre
<b>Besonderheiten bei der Manifestation</b>	eher in Adoleszenz	auch bei Neugeborenen, Säuglingen und kleinen Kindern, oft hochakut

Die genaue Ursache der AIH ist bis dato nicht gänzlich geklärt. Inzidenz und Prävalenz im Kindes- und Jugendalter werden auf 4 beziehungsweise 30-40 pro 1.000.000 geschätzt. Allerdings gibt es diesbezüglich nur vereinzelte Daten, die noch dazu geografisch begrenzte Bereiche betreffen. Die Diagnose wird bei Kindern und Jugendlichen analog zu Erwachsenen in Zusammenschau von Klinik, Labor, Histologie und Bildgebung gestellt. (25)

#### 1.4.2 Neonatale Sklerosierende Cholangitis

Die NN-SC manifestiert sich in den ersten Lebenswochen mit einer obstruktiven Cholestase, die sich durch acholische Stühle, prolongierten Ikterus, konjugierte Hyperbilirubinämie und kontinuierlich erhöhte Cholestaseparameter im Serum bemerkbar macht. Sie kann sich im Verlauf mit unspezifischen klinischen Symptomen präsentieren. (25) Es finden sich Veränderungen der intra- und/oder extrahepatischen Gallengänge, wie bei der PSC. Histologisch findet sich eine portale Fibrose mit dukulärer Proliferation. Diese kann im Verlauf in eine biliäre Zirrhose übergehen. Die Erkrankung ist progressiv und kann schon früh zur Lebertransplantation führen. (3, 12) Die Ätiologie der NN-SC ist unbekannt. In bis zu 40 % der Fälle kann man sie jedoch bei Kindern kosanguiner Eltern beobachten, was auf ein autosomal-rezessives Vererbungsmuster schließen lässt. (12, 25, 26) Es bestehen Assoziationen mit kongenitaler Ichthyose (Neonatales Ichthyosis Sklerosierende Cholangitis (NISCH) Syndrom) (57) oder auch subvalvulären Aortenstenosen. Die deutsche Leitlinie für autoimmune Lebererkrankungen empfiehlt bei Verdacht auf eine NN-SC, auch zum Ausschluss der Differentialdiagnose der Gallengangsatresie, eine direkte Cholangiographie (ERCP oder intraoperativ) innerhalb der ersten 70 Lebenstage. (25) Es ist keine kausale Therapie bekannt. (25, 58, 59)

#### 1.4.3 Sekundär Sklerosierende Cholangitis

Die SSC wird in der Literatur häufig der PSC zugeordnet. Im Unterschied zur PSC ist die SSC allerdings häufig mit Immundefekten wie der Langerhanszell-Histiozytose, sowie mit der Zystischen Fibrose, Psoriasis und Sichelzellanämie assoziiert. Sie wird auch nach Stammzell- oder Lebertransplantationen beobachtet. (12, 42, 43) Bei der SSC liegt der therapeutische Fokus meist auf der Grunderkrankung. (25)

#### 1.4.4 Small Duct Sclerosing Cholangitis

Die Small Duct Sklerosierende Cholangitis (SDSC) ähnelt laborchemisch und histologisch der PSC, jedoch fehlen die typischen intra- und/oder extrahepatischen Auffälligkeiten in der Cholangiographie. (4, 60-62) Sie tritt häufiger bei Kindern und Jugendlichen als bei Erwachsenen auf. Miloh et al. verfolgten 47 PatientInnen mit PSC über 17 Jahre, wobei sich bei 36% davon keine Beteiligung der Gallenwege fand, die damit in die Kategorie der SDSC fielen. Im Verlauf entwickelte sich bei keinem der 16 PatientInnen eine "Large Duct PSC". (4) Es gibt jedoch auch Berichte über eine Progression der SDSC zu einer "Large Duct PSC". (63, 64) Der Verdacht auf eine SDSC ist laut deutscher S2k Leitlinie bei sonst klassischer PSC-Konstellation der einzige Grund für eine Leberbiopsie, die ansonsten nicht obligat ist. (25) Die Therapieansätze ähneln denen bei der klassischen PSC. (63)

### 1.5 Zielsetzung der Arbeit

Die verschiedenen SC im Kindes- und Jugendalter sind ein sehr komplexes und zum Teil auch kontroverses Thema, da bisher ungeklärt ist, in welcher Beziehung die Entitäten zueinander stehen. Weiterführend stellt sich die Frage, was aus der SC mit autoimmunen Merkmalen wird, sobald die Kinder ins Erwachsenenleben eintreten, da der Begriff "ASC" in der Erwachsenenmedizin nicht existiert. Klärungsbedarf herrscht vor allem bei der SC-Nomenklatur. Es existieren keine international vereinbarten Kriterien und in der bisher vorhandenen Literatur werden sowohl Nomenklatur von PSC bzw. ASC, als auch Definitionen, vor allem ASC betreffend, uneinheitlich gehandhabt. Diese Unstimmigkeiten führen dazu, dass der direkte Vergleich von Studienergebnissen und Veröffentlichungen nur schwer möglich ist.

Diese Diplomarbeit zielt darauf ab die Entitäten PSC und ASC in Form einer Literaturrecherche detailliert und übersichtlich zu beschreiben und die Unstimmigkeiten in der bisher vorhandenen Literatur genauer zu beleuchten. Darüber hinaus soll eine Bestandsaufnahme der momentan unter internationalen HepatologInnen verwendeten Nomenklatur erfolgen und etwaige Diskrepanzen aufgezeigt werden. Gleiches gilt für diagnostische Zugänge, so wie therapeutische Ansätze weltweit.

In der Einleitung wurde bereits eine Übersicht über die Erkrankungen gegeben. Die Zielsetzung für den Hauptteil setzt sich wie folgt zusammen:

➤ *Nomenklatur*

Weltweiter Überblick über den momentanen Gebrauch verschiedener Bezeichnungen für PSC und ASC, sowohl im Kindes- und Jugendalter, als auch nach Transition ins Erwachsenenalter; Erhebung der momentanen Zufriedenheit weltweiter HepatologInnen mit jener Nomenklatur

➤ *Diagnose*

Darstellung der Bedeutung und Häufigkeit der Anwendung der diagnostischen Verfahren MRCP und Leberbiopsie in der heutigen Zeit für PSC und ASC

➤ *Therapie*

Darstellung von Therapiekonzepten weltweit und deren Bedeutung im Bezug auf die unterschiedlichen Krankheitsaspekte von ASC und PSC

## **2 Material und Methoden**

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer Literaturrecherche, welche im Zeitraum Ende Juli bis Anfang November 2018 durchgeführt wurde. Zu Beginn wurden Lehrbücher der pädiatrischen Gastroenterologie und Hepatologie, sowie der deutsche Leitfaden der AWMF herangezogen, um sich einen Überblick über das Thema und die damit verbundenen Erkrankungen zu verschaffen.

Anschließend wurden weitere Informationen aus verschiedenen Übersichtsarbeiten aus der Online-Literaturdatenbank PubMed gewonnen. In weiterer Folge diente in erster Linie fachspezifische Primärliteratur aus ebendieser Datenbank als Quelle für den Inhalt dieser Arbeit. Es fanden sowohl Artikel aus pädiatrischen hepatologischen Zeitschriften, als auch Beiträge aus hepatologischen Journalen ihre Anwendung.

Zur Veranschaulichung des Inhalts wurden Grafiken verwendet, welche entweder aus Papers entnommen, durch eine Google-Bildersuche gefunden oder zum Teil auch selbst erstellt wurden. Die gefundenen Ergebnisse wurden mittels MS Word grafisch und tabellarisch interpretiert und der Inhalt somit zur besseren Darstellung gebracht.

### **2.1 Datenerhebung**

Zu Beginn erfolgte eine genaue Analyse der Quellenangaben aus den Lehrbüchern, sowie aus dem deutschen Leitfaden der AWMF. Anschließend erfolgte eine Schlagwortsuche in der Online-Literaturdatenbank PubMed, wobei die Begriffe "autoimmune sclerosing cholangitis", "primary sclerosing cholangitis" und aufgrund der Ähnlichkeit der Entitäten in vielerlei Hinsicht "autoimmune hepatitis" zum Einsatz kamen. Diese Begriffe wurden durch "in children", "in childhood" bzw. "paediatric" ergänzt.

Die zuvor festgelegten Einschlusskriterien für die Literaturrecherche waren:

- Englisch oder Deutsch als Publikationssprache
- Verwendung der oben genannten Suchbegriffe
- Literatur zu Kindern und Jugendlichen
- Literatur aus pädiatrischer Hepatologie

Da die Arbeit einen relativ spezifischen Themenbereich behandelt, zu dem auch nur eingeschränkte Literatur vorhanden ist, gab es keine a priori festgelegten Ausschlusskriterien.

## **2.2 Umfrage**

Die in dieser Arbeit behandelte Umfrage wurde im Zeitraum von 28.10.2018 bis 15.11.2018 mithilfe des Online-Umfrage-Portals SurveyMonkey® durchgeführt. Der Fragebogen wurde an 208 internationale HepatologInnen ausgeschickt. Das Ziel der weltweiten Umfrage war Informationen über die Ansichten und Vorgehensweisen verschiedener internationaler pädiatrischer HepatologInnen bezüglich pädiatrischer SC einzuholen, um diese anschließend vergleichen zu können. Schlussendlich ergab sich eine Beteiligung von 65 MedizinerInnen (31,3%) aus 57 Zentren in 25 unterschiedlichen Ländern (Europa, 41 Zentren und 47 Antworten; Nordamerika 11 Zentren und 13 Antworten; Asien 4 Zentren und 4 Antworten; und Neuseeland, 1 Zentrum und 1 Antwort).

Die anonyme Umfrage bestand aus zehn Multiple-Choice-Fragen betreffend Nomenklatur, Diagnostik und Therapie und wurde in englischer Sprache verfasst. Als Antwortmöglichkeit stand entweder ein Single- oder Multi-Choice-Verfahren zur Auswahl, wobei bei jeder Frage die Möglichkeit bestand, zusätzlich einen Kommentar zu verfassen. Die Auswertung erfolgte mithilfe von SurveyMonkey® und MS Excel. Im Ergebnisteil wird zum Zwecke besseren Verständnisses die deutsche Übersetzung der Fragen und Antwortmöglichkeiten verwendet - der vollständige Fragebogen in englischer Originalfassung, inklusive aller Antwortmöglichkeiten, ist im Anhang beigelegt.

Folgende Fragen, hier in englischer Originalfassung, wurden in der Umfrage behandelt:

- 1. Where do you work (city, hospital) and what is the number of treated patients in your unit?*
- 2. Which diagnostic terms/nomenclature do you use in your clinical practice concerning sclerosing cholangitis?*

3. *Which diagnostic terms/nomenclature do hepatologists use for children and adolescents after transition to adulthood, who had formally been diagnosed as "ASC" or "sclerosing cholangitis with positive autoantibodies"?*
4. *How many patients with diagnosed "ASC"/"PSC/AIH-Overlap" do you treat in your unit? (single choice question)*
5. *How many patients with diagnosed "PSC" do you treat in your unit? (single choice question)*
6. *Importance of MRCP for the diagnosis of ASC/PSC: How often do you perform a MRCP?*
7. *Importance of liver biopsy for the diagnosis of ASC/PSC: How often do you perform a liver biopsy?*
8. *Concerning the therapies of ASC/PSC/AIH: Please tick the answers, which are accurate for you.*
9. *Have you ever diagnosed a "ASC"/"PSC/AIH-Overlap" wrongly as an "AIH" in the first place? (single choice question)*
10. *Are you happy with the current nomenclature concerning sclerosing cholangitis?*

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Frage 1

- *Wo arbeiten Sie und wie viele PatientInnen betreuen Sie in Ihrer hepatologischen Abteilung?*

Die erste Frage diente zur Erhebung von Klinik, Stadt und Herkunftsland der TeilnehmerInnen, sowie zur Abschätzung der Größe der Abteilung. Die MedizinerInnen wurden aufgefordert Stadt und Krankenhaus, sowie allgemeine PatientInnenzahlen in ihrer Abteilung in eigenen Kommentarfeldern festzuhalten. Es beteiligten sich weltweit 65 HepatologInnen aus 25 verschiedenen Ländern an der Umfrage. Dadurch war es möglich eine breite Basis an Informationen zu sammeln und Daten aus Europa, Nordamerika, Asien, so wie Neuseeland zu vergleichen. Die in dieser Frage erfassten Zahlen dienten vor allem als Überblick und zum Vergleich mit speziellen PatientInnenzahlen (ASC/PSC), die in späteren Fragen erhoben wurden. Abbildung 3 stellt die teilnehmenden Städte auf einer Weltkarte grafisch dar. Tabelle 7 zeigt eine nach Kontinenten geordnete Auflistung der beteiligten Länder inklusive Städte.

**Abbildung 3: Darstellung der teilnehmenden Städte auf der Weltkarte**



Tabelle 7: An der Umfrage beteiligte Länder inklusive Städte

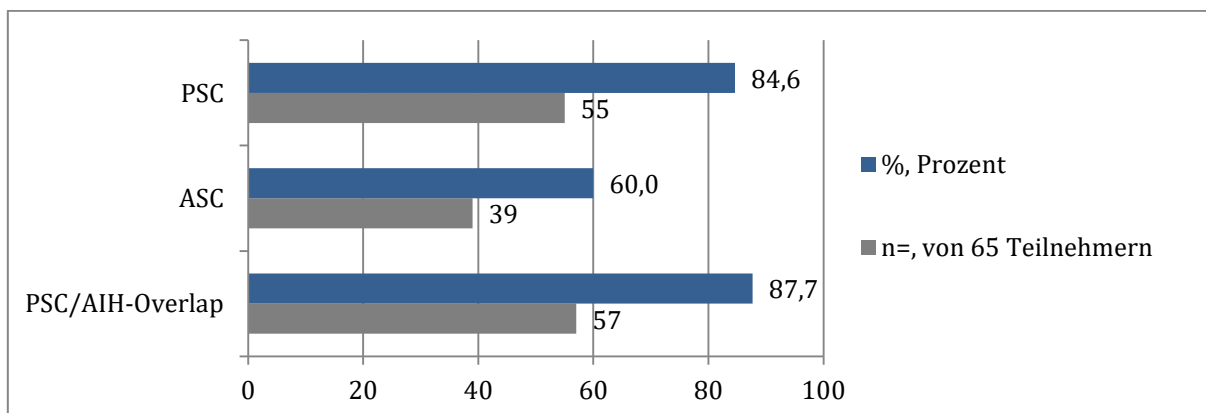
Mitteleuropa	Westeuropa
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Österreich:</b> Graz, Wien, Salzburg</li> <li>• <b>Deutschland:</b> Berlin, Köln, Neuss, Hannover, Essen, Wuppertal, Regensburg</li> <li>• <b>Schweiz:</b> Genf, Basel</li> <li>• <b>Italien:</b> Rom, Ferrara, Bergamo, Padua, Florenz</li> <li>• <b>Finnland:</b> Tampere</li> <li>• <b>Litauen:</b> Vilnius</li> <li>• <b>Dänemark:</b> Kopenhagen</li> <li>• <b>Schweden:</b> Stockholm</li> <li>• <b>Kroatien:</b> Zagreb</li> <li>• <b>Griechenland:</b> Athen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>United Kingdom:</b> London, Leeds, Birmingham</li> <li>• <b>Belgien:</b> Brüssel, Antwerpen</li> <li>• <b>Niederlande:</b> Amsterdam, Groningen</li> <li>• <b>Frankreich:</b> Paris, Bordeaux</li> <li>• <b>Spanien:</b> Madrid</li> </ul>
Osteuropa	Nordamerika
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Slowenien:</b> Cluj-Napoca, Ljubljana</li> <li>• <b>Georgien:</b> Tsibilisi</li> <li>• <b>Tschechien:</b> Prag</li> <li>• <b>Polen:</b> Warschau</li> <li>• <b>Ungarn:</b> Budapest</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kanada:</b> Toronto, Hamilton</li> <li>• <b>USA:</b> New York, Atlanta, Salt Lake City, Baltimore, Houston, Cincinnati, Pittsburgh, Aurora, Denver, Cleveland</li> </ul>
Asien	Neuseeland
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Israel:</b> Petach Tikwa, Jerusalem, Tel Aviv</li> <li>• <b>Türkei:</b> Ankara</li> </ul>	Christ Church

### 3.2 Frage 2

- Welche diagnostischen Bezeichnungen/Nomenklatur die SC betreffend verwenden Sie in Ihrem klinischen Alltag?
- Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC)
  - Autoimmun-Sklerosierende Cholangitis (ASC)
  - PSC/AIH-Overlap

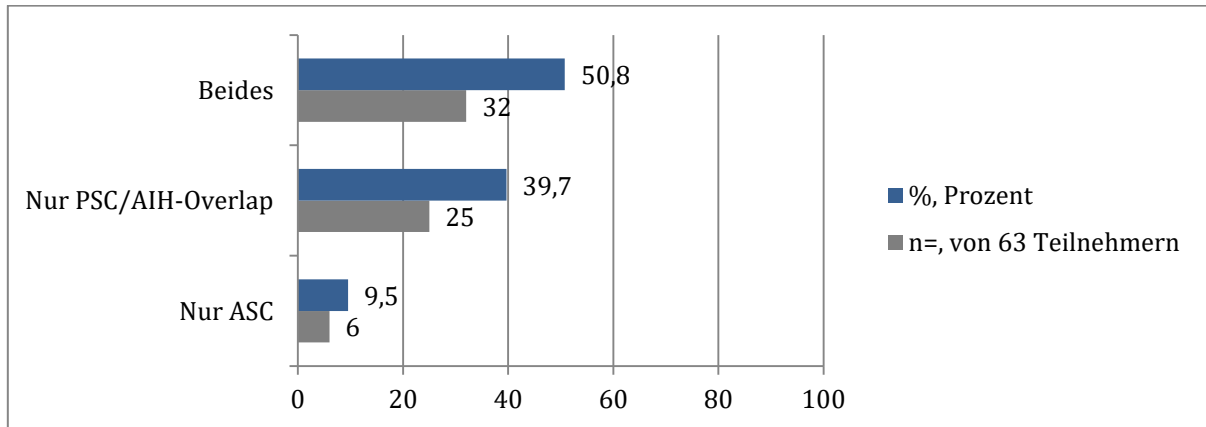
Die zweite Frage zielte darauf ab, einen Überblick über die verschiedenen, weltweiten Begriffe die SC betreffend zu bekommen, die von den internationalen HepatologInnen in Ihrer klinischen Praxis verwendet werden. Zur Auswahl standen "PSC", "ASC" und "PSC/AIH-Overlap". Es konnten sowohl mehrere, als auch alle Antworten gleichzeitig von den 65 TeilnehmerInnen ausgewählt werden. Während rund 85% bzw. 88% im klinischen Alltag "PSC" bzw. "PSC/AIH-Overlap" verwenden, ist "ASC" nur bei zwei Drittel in Gebrauch.

Abbildung 4: Nomenklatur weltweit



Wider Erwarten wählten nicht alle Befragten die Antwort "PSC", obwohl dies eine sehr gebräuchliche Bezeichnung ist. Eine Erklärung hierfür wäre das Verständnis der Frage im Sinne einer reinen Unterscheidung zwischen "ASC" oder "PSC-AIH-Overlap". Man kann vermuten, dass der Begriff "PSC" jedoch auch beim Großteil dieser 10 Kliniken, die diese Antwort nicht gewählt haben in Gebrauch ist, vor allem im Hinblick auf die Tatsache, dass 8 dieser 10 Personen in einer späteren Frage angaben, PatientInnen mit PSC zu betreuen. Jene 2 anderen HepatologInnen, die sich gegen "PSC" entschieden, gaben als Kommentar an, "PSC" entweder nur in Ausnahmefällen oder gar nicht bei Kindern und Jugendlichen zu verwenden.

Abbildung 5: Begriffe für die SC mit autoimmunen Merkmalen

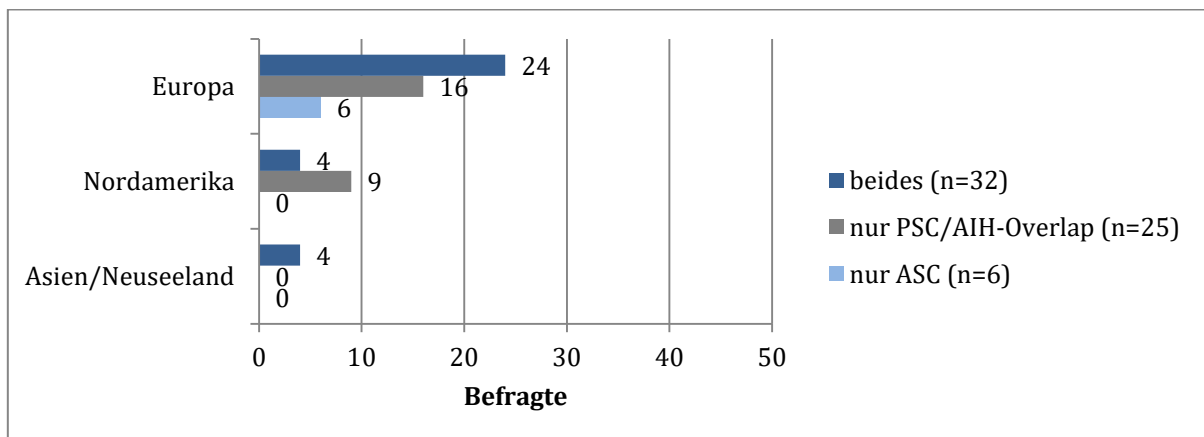


Die genauere Auswertung der erhobenen Daten im Bezug auf die Unterscheidung zwischen "ASC" und "PSC/AIH-Overlap" ist in Abbildung 5 dargestellt. Die Umfrage ergab, dass fast die Hälfte der Befragten im klinischen Alltag sowohl "ASC", als auch "PSC/AIH-Overlap" in Gebrauch haben. Während circa 40% nur den diagnostischen Begriff "PSC/AIH-Overlap" verwenden, benutzt circa ein Zehntel der Befragten alleinig den Begriff "ASC". Ein europäisches Land gab nur "PSC" als Antwort und wurde in dieser Auswertung ausgeschlossen. Des Weiteren wurde eine Klinik, die zwei Mal mit identen Antworten teilnahm, zu einer Antwort zusammengefügt. Dementsprechend wurden 63 Befragte in die Auswertung für Abbildung 5 und 6 einbezogen. Es überrascht, dass der Begriff "ASC" von sehr wenigen Befragten als alleiniger Begriff verwendet wird. In fast der Hälfte der Fälle wird er im klinischen Alltag synonym oder gemeinsam mit dem Begriff "PSC/AIH-Overlap" verwendet. Über ein Drittel hingegen verwendet die Bezeichnung "ASC" gar nicht, sondern nur "PSC/AIH-Overlap". Dies bestätigt die Vermutung, dass die Verwendung der diagnostischen Begriffe, vor allem die autoimmune SC betreffend, weltweit uneinheitlich ist.

Geografisch betrachtet zeigte sich, dass alle 6 Befragten, die "ASC" alleinig verwenden, HepatologInnen aus europäischen Staaten waren. Unter diesen sticht Italien mit 2 von 6 Antworten ins Auge. Weder in Nordamerika, noch in Asien oder Neuseeland ist "ASC" alleinig in Gebrauch. Anders gesehen fanden sich bei den Ländern, die diesen Begriff gar nicht in Gebrauch haben und nur "PSC/AIH-Overlap" verwenden, ebenfalls einige europäische Staaten. Jedoch war auffallend, dass 9 der 13 nordamerikanischen TeilnehmerInnen im klinischen Alltag nur "PSC/AIH-Overlap" verwenden. Nur 4

nordamerikanische Befragte gaben an beide Begriffe zu verwenden. Von diesen 4 kamen 2 aus Kanada. Asien bzw. Neuseeland gaben an sowohl "ASC", als auch "PSC/AIH-Overlap" zu verwenden. Abbildung 6 zeigt die geografischen Unterschiede die Nomenklatur der SC mit autoimmunen Merkmalen betreffend.

**Abbildung 6: Geografische Unterschiede betreffend Nomenklatur der SC mit autoimmunen Merkmalen**

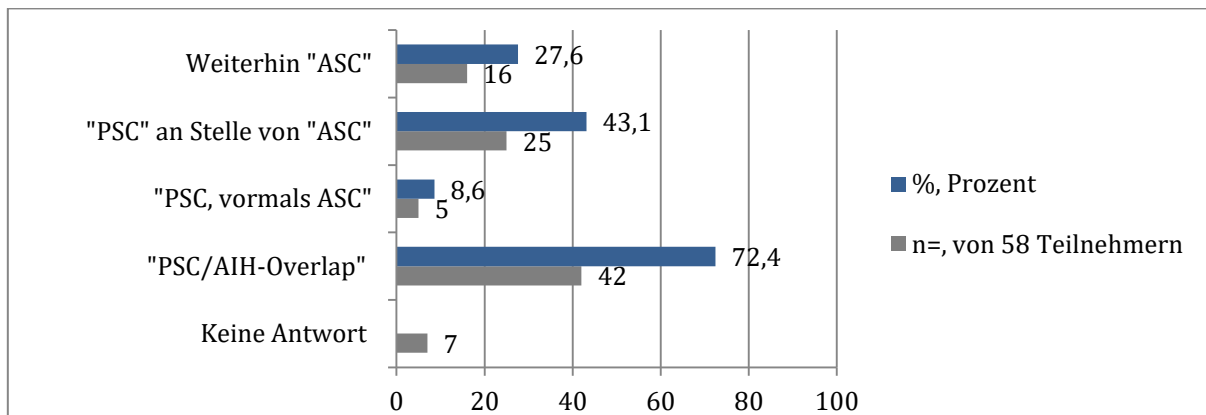


### 3.3 Frage 3

- Welche diagnostischen Begriffe/Nomenklatur verwenden HepatologInnen für Kinder und Jugendliche, die vormals mit "ASC" oder "SC mit positiven AAK" diagnostiziert wurden, nach Übertritt ins Erwachsenenalter?
- Sie verwenden weiterhin "ASC"
  - Sie verwenden "PSC" an Stelle von "ASC"
  - Sie verwenden "PSC, vormals ASC"
  - Sie verwenden "PSC/AIH-Overlap"

Auch wenn im Erwachsenenalter die SC mit positiven AAK vorkommt, existiert der diagnostische Begriff "ASC" offiziell nicht. Die Frage zielte darauf ab zu erheben mit welcher Diagnose Erwachsene, die als Kinder vormals mit einer AAK positiven SC diagnostiziert worden waren, versehen werden. Die Frage wurde von 57 TeilnehmerInnen ordnungsgemäß beantwortet. Ein Teilnehmer gab in den Kommentaren an, dass alle Varianten möglich seien und seine Antworten wurden dementsprechend in die Auswertung miteinbezogen. Alle 7 Personen, die sich enthielten, führten an, dass sie nicht wüssten, wie die Handhabung der Nomenklatur nach Übertritt ins Erwachsenenalter sei.

Abbildung 7: Nomenklatur nach Transition ins Erwachsenenalter



Mit ca. 72% gab der Großteil der Befragten an, dass HepatologInnen unter anderem den Begriff "PSC/AIH-Overlap" für Kinder und Jugendliche nach der Transition ins Erwachsenenalter verwenden. Bei knapp einem Viertel ist weiterhin der Begriff "ASC" in Verwendung. Während eine Minderheit von unter 10% mit "PSC, vormals ASC" weiterhin den Begriff "ASC" in der Benennung behält, entschieden sich circa 43% für die Antwortmöglichkeit, bei der die Erwähnung des autoimmunen Aspekts vernachlässigt und nur noch "PSC" an Stelle von "ASC" verwendet wird.

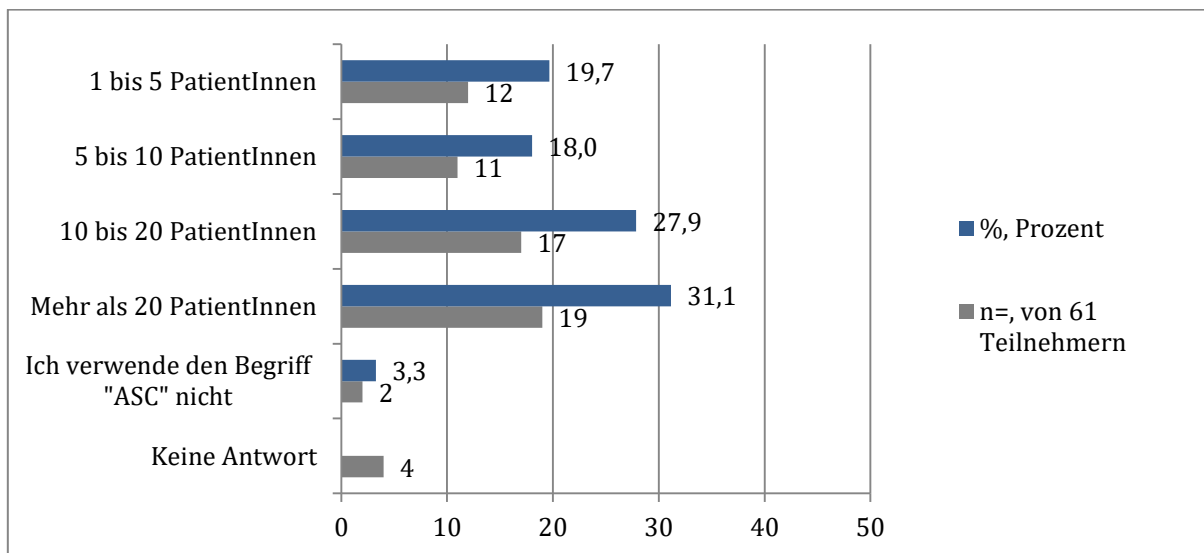
Die Tatsache, dass nur knapp ein Viertel der Befragten weiterhin "ASC" verwendet, ist nicht verwunderlich, da ohnehin eine Minderheit der Befragten den Begriff "ASC" alleinig in Gebrauch hatte (4 von 16 Personen). Der Großteil der Befragten benutzt weiterhin den Begriff "PSC/AIH-Overlap", sieben davon "ASC" und/oder "PSC/AIH-Overlap". 11 Befragte gaben an, dass sowohl "PSC/AIH-Overlap", als auch "PSC" in Verwendung ist und bei 3 Teilnehmern sind alle drei Begriffe in Gebrauch. 2 Befragte gaben an, "PSC/AIH-Overlap", als auch "PSC, vormals ASC" in Verwendung zu haben. Da die pädiatrische ASC aufgrund des autoimmunen Aspekts auch nach Übertritt ins Erwachsenenalter nicht mit der adulten PSC gleichzusetzen ist, bietet dies Konflikt- und Verwehlungspotential.

### 3.4 Frage 4

- *Wie viele PatientInnen mit diagnostizierter "ASC"/"PSC/AIH-Overlap" behandeln Sie in Ihrer Abteilung?*
- *Ich verwende den Begriff "ASC"/"PSC/AIH-Overlap" nicht*
  - *1-5 PatientInnen*
  - *5-10 PatientInnen*
  - *10-20 PatientInnen*
  - *Mehr als 20 PatientInnen*

Die vierte Frage hatte zum Ziel, einen Überblick über die ungefähren Abteilungsgrößen in den jeweiligen Zentren zu erhalten. Die Frage wurde von 61 HepatologInnen beantwortet, vier enthielten sich. Es konnte im Vergleich zu den vorherigen Fragen nur eine der fünf Antwortmöglichkeiten gewählt werden.

Abbildung 8: PatientInnenzahlen ASC



Beim Großteil der Befragten fanden sich größere PatientInnenzahlen über 20, knapp gefolgt von einem etwas kleineren PatientInnenkollektiv von 10 bis 20 PatientInnen. Während nur 18% mittelgroße PatientInnenzahlen von 5 bis 10 PatientInnen nannten, betreut gut ein Fünftel nur 1 bis 5 PatientInnen. 2 Befragte gaben an, den Begriff "ASC" nicht zu verwenden. Von den 4 TeilnehmerInnen, die sich bei dieser Frage enthielten, gab einer an zurzeit keinen einzigen Patienten mit "ASC" zu betreuen.

Die gesammelten Daten zeigen, dass vor allem größere Zentren mit vielen ASC-PatientInnen an der Umfrage teilgenommen haben. Dies ist als positiv zu betrachten, da ein größeres PatientInnenkollektiv die Aussagekraft der Umfrage erhöht.

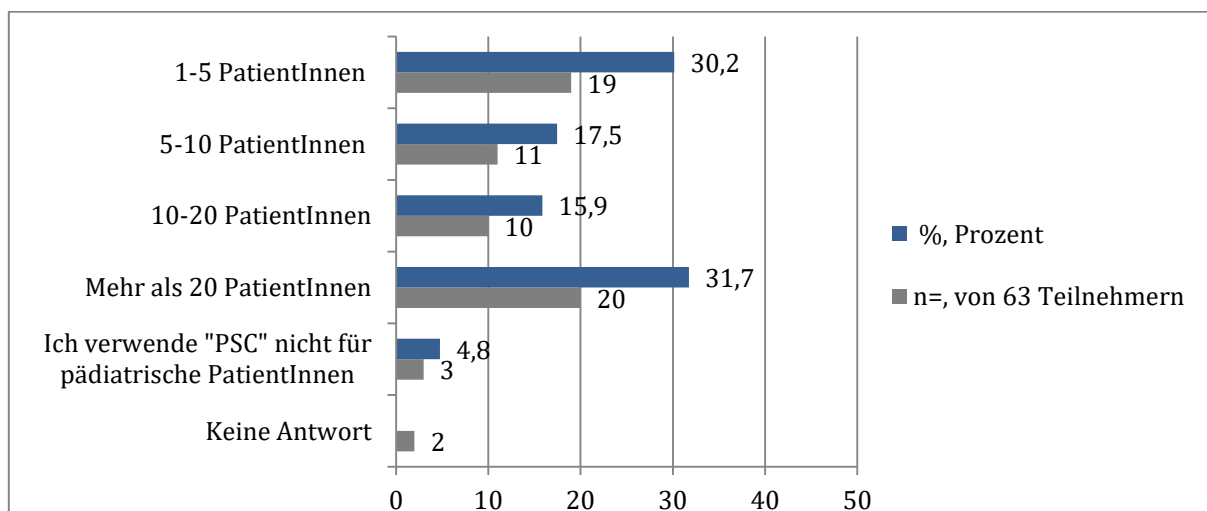
### 3.5 Frage 5

➤ *Wie viele PatientInnen mit diagnostizierter "PSC" behandeln Sie in Ihrer Abteilung?*

- *Ich verwende den Begriff "PSC" nicht für pädiatrische PatientInnen*
- *1-5 PatientInnen*
- *5-10 PatientInnen*
- *10-20 PatientInnen*
- *Mehr als 20 PatientInnen*

Die fünfte Frage hatte ähnliche Ziele wie die Frage zuvor. Die TeilnehmerInnen wurden gebeten, auszuwählen, wie viele PatientInnen mit "PSC" sie in Ihrer klinischen Praxis betreuen, wobei wiederum nur eine Antwortmöglichkeit gewählt werden konnte. 2 Personen verzichteten auf eine Beantwortung der Frage, wovon eine angab, momentan keinen einzigen Patienten mit PSC zu betreuen. Somit wurden 63 Antworten in die Auswertung eingeschlossen.

Abbildung 9: PatientInnenzahlen PSC



Jeweils rund ein Drittel der Befragten gab an, entweder ein kleines PatientInnenkollektiv von 1-5 PatientInnen oder das größtmögliche Kollektiv von über 20 PatientInnen zu

betreuen. Die mittelgroßen PatientInnenzahlen von 5-10 bzw. 10-20 PatientInnen wurden circa gleich häufig ausgewählt und schlagen mit je circa 18% bzw. 16% zu Buche.

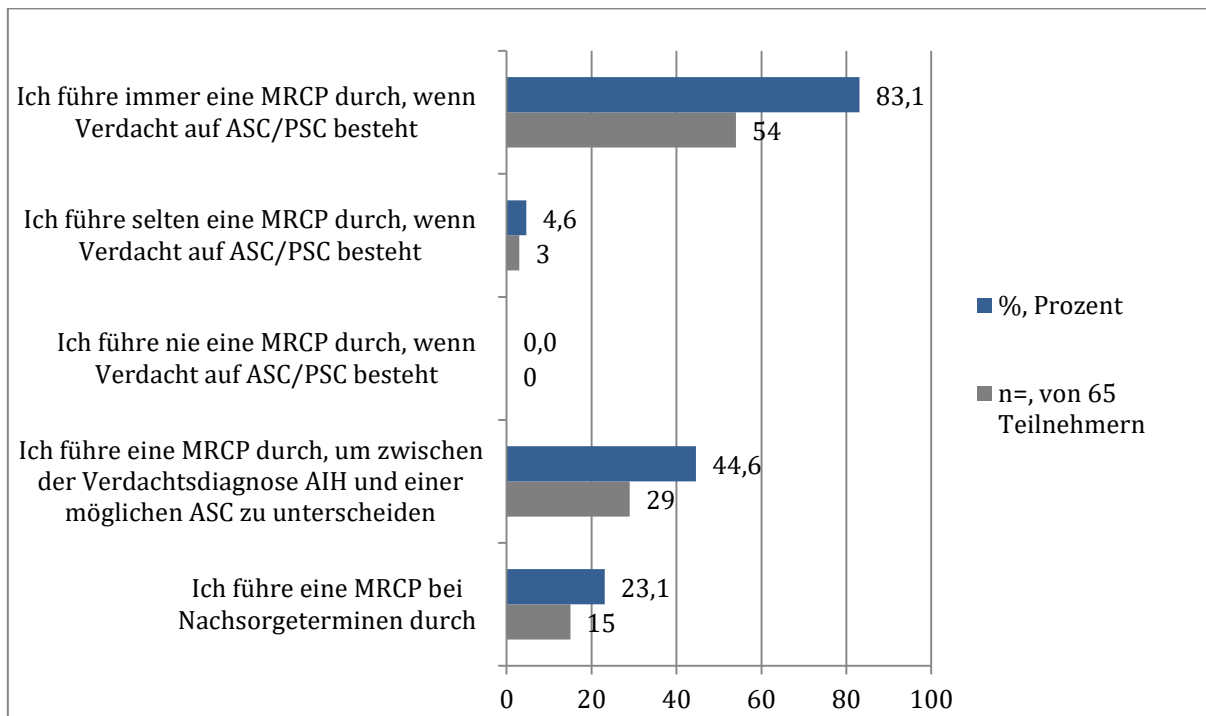
Auch bei den PSC-PatientInnen war die Antwortmöglichkeit "mehr als 20 PatientInnen" an erster Stelle. 13 dieser 20 Personen kamen aus Zentren, die auch entsprechend große PatientInnenzahlen (10-20 oder über 20) von an "ASC" erkrankten PatientInnen aufweisen konnten. Die Antwortmöglichkeit mit dem kleinsten PatientInnenkollektiv von 1-5 PatientInnen war in dieser Frage mit der mit dem größtmöglichen Kollektiv prozentuell fast gleich auf. Dies führt zur Vermutung, dass PSC sowohl an kleinere, als auch an größeren Abteilungen regelmäßig diagnostiziert wird. Im Vergleich gaben bei der vorherigen Frage, die zur Ermittlung des ASC-PatientInnenguts diente, viel weniger TeilnehmerInnen an ein kleines PatientInnenkollektiv zwischen 1 und 5 PatientInnen zu betreuen. Dies lässt vermuten, dass ASC im Vergleich zur PSC häufiger in größeren Kliniken mit größerem PatientInnenkollektiv diagnostiziert wird. Jedoch schwanken die allgemeinen PatientInnenzahlen und somit die Abteilungsgröße bei den TeilnehmerInnen, die 1-5 PatientInnen angaben, sowohl bei ASC, als auch PSC zwischen 2 und 300 PatientInnen.

### **3.6 Frage 6**

- *Bedeutung der MRCP für die Diagnosestellung von ASC/PSC: Wie oft führen Sie eine MRCP durch?*
- *Ich führe immer eine MRCP durch, wenn Verdacht auf ASC/PSC besteht*
  - *Ich führe eine MRCP durch, um zwischen der Verdachtsdiagnose AIH und einer möglichen ASC zu unterscheiden*
  - *Ich führe selten eine MRCP durch, wenn Verdacht auf ASC/PSC besteht*
  - *Ich führe nie eine MRCP durch, wenn Verdacht auf ASC/PSC besteht*
  - *Ich führe eine MRCP bei Nachsorgeterminen durch. Wenn ja, wie oft?*

Die sechste Frage zielte darauf ab, herauszufinden ob, wie oft und zu welchen Zeitpunkten HepatologInnen weltweit die Möglichkeit der MRCP nutzen, um die Diagnose einer ASC/PSC stellen zu können. Von den fünf Antwortmöglichkeiten konnten so viele wie gewünscht ausgewählt werden. Alle 65 HepatologInnen nahmen an der Beantwortung teil.

Abbildung 10: MRCP zur Diagnosefindung



83% der Befragten gaben an, immer eine MRCP durchzuführen, wenn der Verdacht auf eine ASC- bzw. PSC-Erkrankung besteht. Knapp 5% wählten ausschließlich die Antwortmöglichkeit selten eine MRCP anzuwenden, während kein einziger anführte nie auf die MRCP zurückzugreifen. Fast die Hälfte der TeilnehmerInnen erklärte das Verfahren zur Unterscheidung zwischen einer AIH und einer möglichen ASC zu nutzen. Immerhin ein Viertel stellt die Gallenwege zur Kontrolle bei Nachsorgeterminen mithilfe der MRCP dar.

Die letzte Antwortmöglichkeit enthielt die zusätzliche Bitte, in den Kommentaren die Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen anzugeben. 9 der 15 Befragten beantworteten diese Zusatzfrage, wovon alle erklärten die MRCP im Abstand zwischen einem bis drei Jahren zu wiederholen. Als Gründe für die Wiederholung der Untersuchung fanden sich eine fehlende Remission, der Ausschluss von dominanten Strikturen, eine Verschlechterung der Cholestase bzw. eine Wiederholung der MRCP in Abhängigkeit vom generellen Zustand des Patienten, so wie eventuelle Auffälligkeiten bei einer vorangegangenen Ultraschalluntersuchung. Die Tatsache, dass 15 Personen bei Nachsorgeterminen eine MRCP durchführen, ist vor allem vor dem Hintergrund der These sinnvoll, dass sich cholangitische Merkmale erst im späteren Verlauf der Erstdiagnose AIH entwickeln

können. Ein Teilnehmer gab an, selten auf MRCP als diagnostisches Verfahren zurückzugreifen, da die Diagnosestellung mithilfe von Ultraschall an seiner Klinik exzellent sei und die MRCP somit nicht viel Zusätzliches beitragen könnte. Des Weiteren gab ein Befragter an die diagnostischen Untersuchungen zusätzlich immer um das invasive Verfahren der ERCP zu erweitern.

### **3.7 Frage 7**

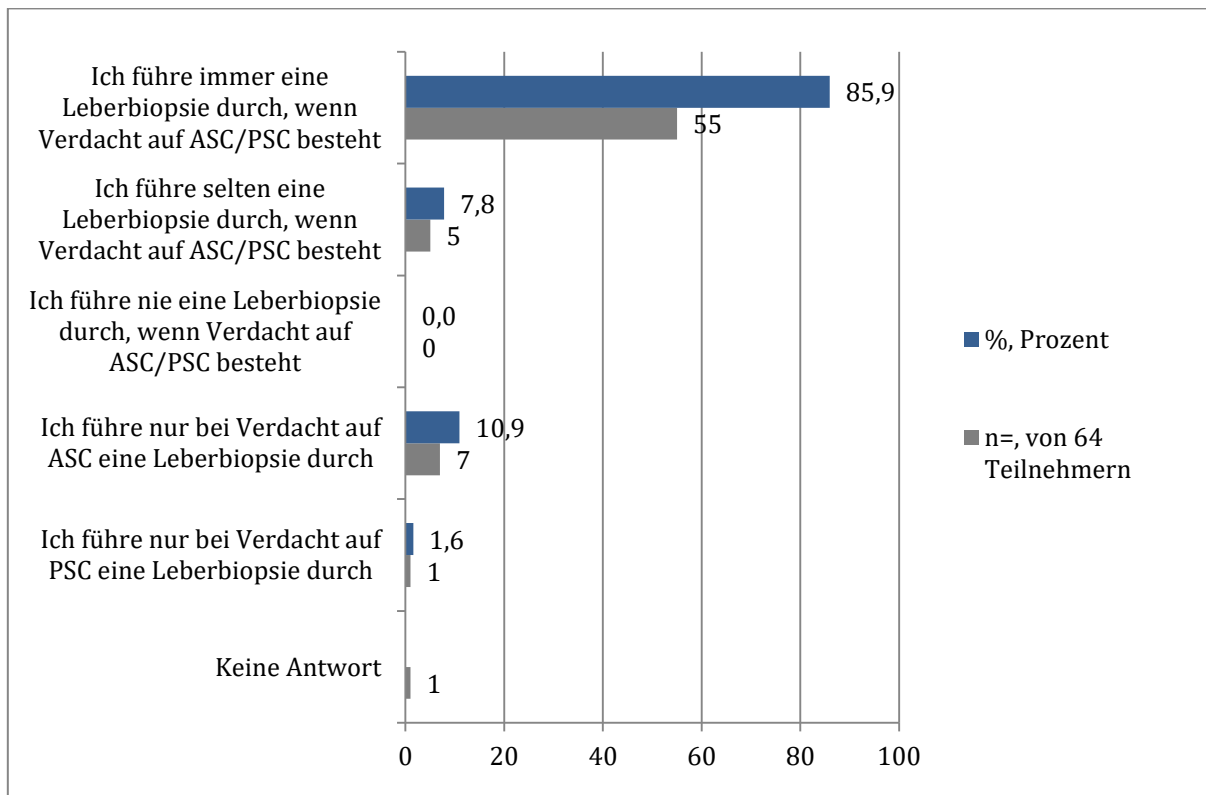
➤ *Bedeutung der Leberbiopsie für die Diagnosestellung der ASC/PSC: Wie oft führen Sie eine Leberbiopsie durch?*

- *Ich führe immer eine Leberbiopsie durch, wenn Verdacht auf ASC/PSC besteht*
- *Ich führe selten eine Leberbiopsie durch, wenn Verdacht auf ASC/PSC besteht*
- *Ich führe nie eine Leberbiopsie durch, wenn Verdacht auf ASC/PSC besteht*
- *Ich führe nur bei Verdacht auf ASC eine Leberbiopsie durch*
- *Ich führe nur bei Verdacht auf PSC eine Leberbiopsie durch*

Analog zur vorherigen Frage hatte die siebte Frage zum Ziel genauere Informationen bezüglich der diagnostischen Untersuchungen von ASC und PSC einzuholen. Es konnten wiederum mehrere der fünf Antwortmöglichkeiten gleichzeitig ausgewählt werden. 64 von 65 HepatologInnen beteiligten sich an der Beantwortung, wovon eine Person dies durch einen Kommentar tat. Der Kommentar wurde in die Auswertung miteinbezogen.

Der Großteil der Befragten (86%) führt bei Verdacht auf ASC oder PSC immer eine Leberbiopsie durch. Nur ein kleiner Anteil von fast 8% gab an, selten eine Leberbiopsie durchzuführen. Wiederum wählte keine dieser Personen eine zusätzliche Antwortmöglichkeit. Kein Einziger verzichtet ganz auf die histologische Untersuchung bei der Diagnosestellung. Ein Zehntel gab an nur bei Verdacht auf ASC eine Leberbiopsie durchzuführen, eine einzige Person wählte die Antwort "nur bei Verdacht auf PSC".

Abbildung 11: Leberbiopsie zur Diagnosefindung



Die Person, die zur Antwort gab, nur bei Verdacht auf PSC eine Leberbiopsie durchzuführen, wählte ebenfalls die Möglichkeiten "nur bei Verdacht auf ASC", so wie "immer" aus. Dies impliziert, dass sowohl bei Verdacht von ASC, als auch PSC immer auf eine histologische Abklärung zurückgegriffen wird. Von den anderen 6 TeilnehmerInnen, die nur bei Verdacht auf ASC eine histologische Untersuchung durchführen, wählten 2 sowohl diese Antwortmöglichkeit, als auch "immer" aus. Eine Erklärung hierfür wäre, dass diese Personen "immer bei ASC" gemeint haben könnten. Nur 4 dieser 6 Personen entschied sich alleinig für die Möglichkeit "nur bei Verdacht auf ASC". Keiner der 5 HepatologInnen, die "selten" antworteten, führten Gründe für diese Entscheidung an.

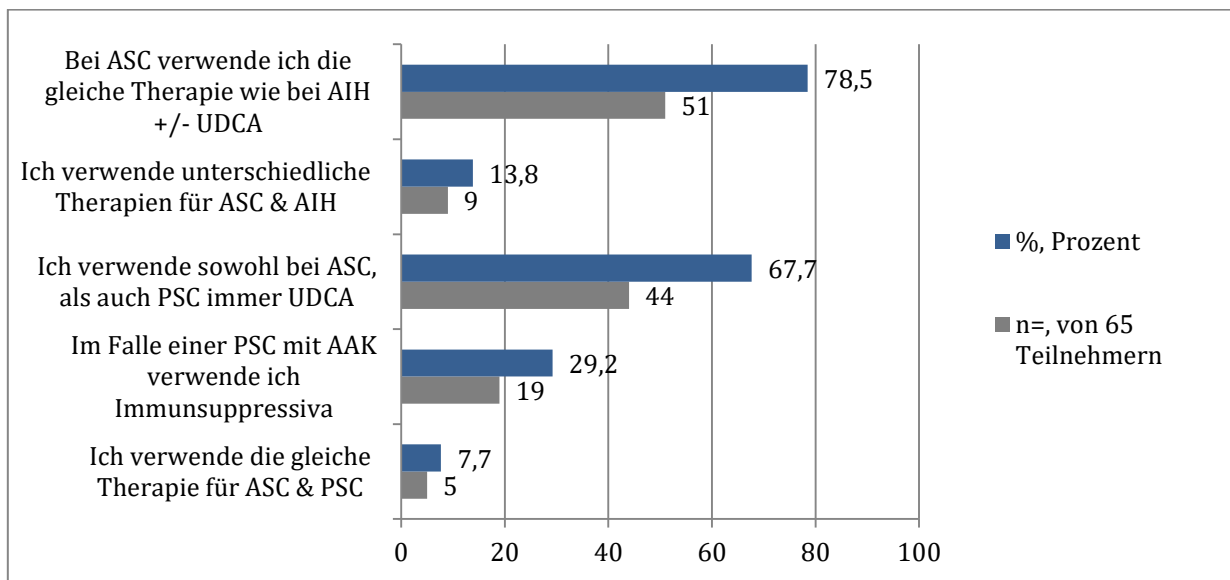
### 3.8 Frage 8

➤ *Betreffend der Therapien von ASC/PSC/AIH: Bitte wählen Sie die für Sie korrekten Antworten aus.*

- *Bei ASC verwende ich die gleiche Therapie wie bei AIH +/- UDCA*
- *Ich verwende unterschiedliche Therapien für ASC und PSC*
- *Ich verwende sowohl bei ASC, als auch PSC immer UDCA*
- *Im Falle einer PSC mit AAK verwende ich Immunsuppressiva*
- *Ich verwende die gleiche Therapie für ASC und PSC*

Die achte Frage zielte darauf ab, den unterschiedlichen Therapieprotokollen und Behandlungsstrategien der unterschiedlichen Abteilungen genauer auf den Grund zu gehen. Alle 65 HepatologInnen beantworteten die Frage, bei der die Möglichkeit bestand, mehrere Antwortmöglichkeiten gleichzeitig auszuwählen.

Abbildung 12: Therapien von AIH/ASC/PSC



Fast 79% der Befragten gaben an, bei den autoimmunen Erkrankungen ASC und AIH die gleiche Therapie zu verwenden, mit Ausnahme einer eventuellen Ergänzung durch UDCA. Im Gegensatz dazu benutzen knapp 14% unterschiedliche Therapien für ASC und AIH. Über zwei Drittel der Befragten führten an, UDCA sowohl bei ASC, als auch PSC immer anzuwenden. Während knapp ein Drittel bei PSC mit AAK immunsuppressive Medikation einsetzt, verwenden rund 8% die gleiche Therapie für ASC und PSC.

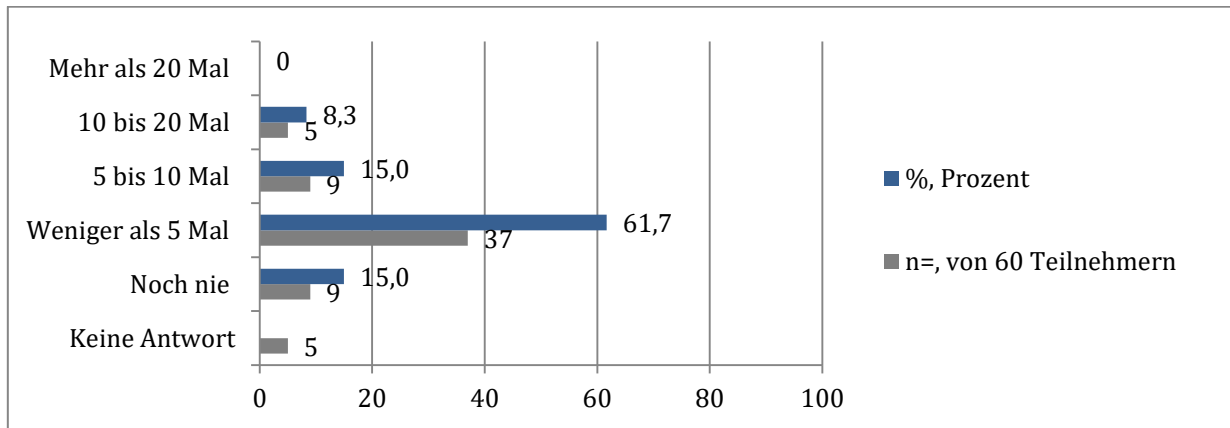
Von den 9 Personen, die anführten, unterschiedliche Therapien für ASC und AIH zu benutzen, antworteten jedoch 8 zusätzlich, immer UDCA zu verwenden. Die neunte Person gab an, sowohl unterschiedliche Therapien in Verwendung zu haben, als auch die gleiche Therapie mit oder ohne UDCA bei AIH und ASC zu benutzen. Dies lässt vermuten, dass die unterschiedliche Therapie eventuell nur aus der Gabe von zusätzlich UDCA besteht. Auffallend ist, dass fast 68% der TeilnehmerInnen anführten, UDCA regelmäßig bis immer als Behandlungsstrategie in Gebrauch zu haben. Mit dem Hintergrund, dass diese Substanz für die Behandlung der pädiatrischen SC offiziell nicht zugelassen und auch die Wirksamkeit nicht belegt ist (25), ist dies eine spannende Erkenntnis. Auch die Tatsache, dass 5 TeilnehmerInnen aussagten, die gleiche Therapie für ASC und PSC zu verwenden ist interessant, da die bei ASC übliche Immunsuppression bei der PSC nicht empfohlen ist. Ebenfalls fiel auf, dass der immunsuppressiven Therapie sehr unterschiedliche Indikationen zu Grunde liegen. Eine Person gab sogar in den Kommentaren an, ganz auf die Immunsuppression bei ASC zu verzichten. Allerdings erwähnte sie den Versuch einer antibiotischen Therapie als Behandlungsstrategie. Im Bezug auf Immunsuppression bei PSC mit positiven AAK wäre zusätzlich interessant zu wissen, von welchen AAK hier individuell die Rede ist. Außerdem wäre spannend, ob in diesen Fällen die autoimmune Beteiligung durch eine Leberbiopsie abgeklärt wird oder die Therapie allein auf dem Vorhandensein von PSC-typischen Merkmalen (ohne histologische AIH) und den AAK fußt. Beide Punkte wurden in der Umfrage leider nicht abgedeckt.

### **3.9 Frage 9**

- *Haben Sie jemals ein/e "ASC"/"PSC/AIH-Overlap" zuerst fälschlich als "AIH" diagnostiziert?*
- *Mehr als 20 Mal*
  - *10-20 Mal*
  - *5-10 Mal*
  - *Weniger als 5 Mal*
  - *Ich habe noch nie ein/e "ASC"/"PSC/AIH-Overlap" fälschlich als "AIH" diagnostiziert*

Die neunte Frage war als "single choice"-Frage konzipiert. Knapp über zwei Drittel der 60 TeilnehmerInnen gaben an, weniger als 5 Mal eine "ASC" bzw. ein "PSC/AIH-Overlap" initial fälschlich als "AIH" diagnostiziert zu haben. Jeweils 9 TeilnehmerInnen haben die Fehldiagnose noch nie gestellt, bzw. 5 bis 10 Mal. Bei weniger als 10 Prozent passierte dies mit 10 bis 20 Mal etwas häufiger. 5 Personen enthielten sich.

**Abbildung 13: Fehldiagnose AIH bei der ASC-Diagnose**



Aufgrund der Ähnlichkeit der Erkrankungen ist die Diagnosestellung nicht immer einfach. Besonders die Unterscheidung zwischen AIH und ASC kann ohne cholangiographische Untersuchung schwierig sein; Verwechslungen bzw. anfängliche Fehldiagnosen können in der klinischen Praxis vorkommen. In Kombination mit den Ergebnissen aus Frage 6, in der über 80% angaben, bei Verdacht auf ASC/PSC/AIH-Overlap immer eine MRCP durchzuführen, zeigt sich jedoch, dass die Diagnose der Erkrankung in den meisten Fällen gut gelingt. In den Kommentaren wiesen die TeilnehmerInnen häufig auf das Problem hin, dass man beim Themenbereich AIH und SC nicht von "Fehldiagnosen" sprechen kann, da die These besteht, dass die cholangitischen Aspekte erst im Verlauf einer AIH auftreten und der ganze Erkrankungsprozess somit als Entwicklung zu sehen ist. Eine Person gab an, dass es kein Problem sei, die Gruppe von AIH bzw. Overlap-Syndromen grundsätzlich zu diagnostizieren, sondern dass die Schwierigkeit eher darin liege, das dominierende Problem zu identifizieren und medikamentös, eventuell immunsuppressiv, erfolgreich zu behandeln. Somit weist auch diese Person auf die Problematik der scheinbar fließenden Übergänge zwischen den Entitäten hin.

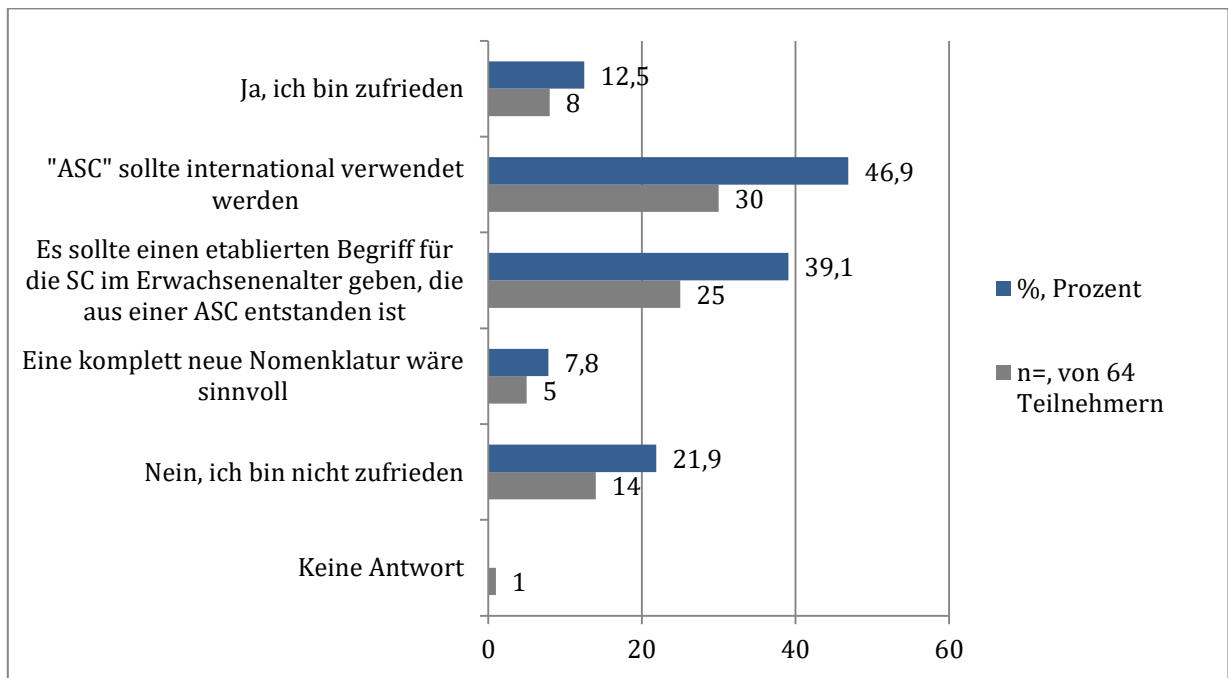
### 3.10 Frage 10

- *Sind Sie zufrieden mit der momentanen Nomenklatur die SC betreffend?*
- *Ja, ich bin zufrieden/alles ist gut so wie es ist*
  - *"ASC" sollte international verwendet werden*
  - *Es sollte einen etablierten Begriff für die SC im Erwachsenenalter geben, die aus einer ASC entstanden ist*
  - *Eine komplett neue Nomenklatur wäre sinnvoll*
  - *Nein, ich bin nicht zufrieden, weil: Bitte in den Kommentaren erklären.*

Die letzte Frage erwies sich als eine der Wichtigsten, da sie darauf abzielte, herauszufinden wie HepatologInnen weltweit zur momentanen Nomenklatur der SC stehen. 64 Antworten wurden einbezogen, da eine Person die Frage übersprang. Es war wiederum möglich mehrere Antwortmöglichkeiten auszuwählen. Nur 8 von 64 Befragten (12,5%) gaben an, mit der momentanen Nomenklatur zufrieden zu sein, während 14 Personen (21,9%) anführten unzufrieden zu sein. Ein kleiner Teil (7,8%), bestehend aus 5 Personen, würde eine komplett neue Nomenklatur für sinnvoll halten. Der Großteil der TeilnehmerInnen entschied sich jedoch für die Antwortmöglichkeiten der internationalen Verwendung von ASC (46,9%) bzw. die Einführung eines neuen diagnostischen Begriffs für die SC im Erwachsenenalter, die sich aus der pädiatrischen SC entwickelt hat (fast 39,1%).

Da es möglich war, mehrere Antwortmöglichkeiten gleichzeitig auszuwählen, entschieden sich 2 der 8 Personen, die mit der momentanen Nomenklatur zufrieden sind, zusätzlich noch für die Antwortmöglichkeit, dass ASC weltweit verwendet werden sollte. Des Weiteren wählte eine Person zusätzlich die Antwortmöglichkeit, dass es einen eigenen etablierten Begriff für die SC im Erwachsenenalter geben sollte, die sich aus der pädiatrischen ASC entwickelt. Die anderen 5 gaben lediglich an, mit der momentanen Nomenklatur zufrieden zu sein.

Abbildung 14: Zufriedenheit mit der momentanen Nomenklatur

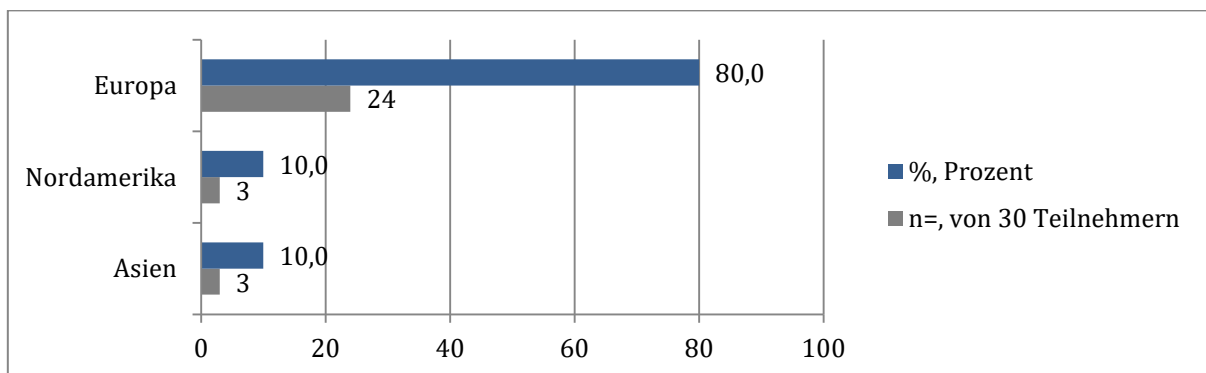


Generell war fast die Hälfte der TeilnehmerInnen dafür, dass der Begriff "ASC" weltweit verwendet werden sollte. 15 dieser 30 Personen entschieden sich allein für diese Antwortmöglichkeit. Weitere 11 der 30 HepatologInnen führten an, dass ein neuer Begriff im Erwachsenenalter in Verbindung mit der weltweiten Verwendung von "ASC" eine Möglichkeit wäre. Von den fast 40%, die die Etablierung eines neuen Begriffs für die SC im Erwachsenenalter für sinnvoll hielten, wählte eine Person zusätzlich die Antwortmöglichkeit, dass sie momentan zufrieden ist und ein/e TeilnehmerIn, dass eine neue Nomenklatur sinnvoll wäre. 43 der 64 TeilnehmerInnen (68,3%) entschieden sich für eine der beiden Antwortmöglichkeiten "ASC weltweit" bzw. "neuer Begriff im Erwachsenenalter" oder beide gleichzeitig. Von den 30 Personen, die die weltweite Verwendung des Begriffs "ASC" begrüßen würden, hatten 26 in Frage 2 angegeben, den Begriff ASC auch selbst in der klinischen Praxis zu verwenden (86,7%). Immerhin 4 Befragte (13,3%) sind für eine internationale Begriffseinigung auf "ASC", obwohl sie diese Nomenklatur selbst gar nicht in Benutzung haben. 12 der TeilnehmerInnen, die zuvor angegeben hatten, "ASC" zu verwenden, stimmten nicht für die Antwortmöglichkeit. Eine Minderheit von 5 der 64 HepatologInnen würde eine komplett neue Nomenklatur begrüßen. Eine dieser 5 Personen wählte zusätzlich aus, dass "ASC" als weltweiter Begriff eingeführt werden sollte. Dies ist etwas widersprüchlich, da die weltweite Benutzung von "ASC" nicht mit einer neuen Nomenklatur gleichzusetzen ist. 3 der 5 HepatologInnen, die

für die neue Nomenklatur stimmten, benutzen bisher den Begriff "PSC/AIH-Overlap" und jeweils eine Person "ASC" bzw. beide Bezeichnungen.

Circa 22% gaben an, dass sie mit der momentanen Nomenklatur nicht zufrieden seien. Von diesen 14 Personen, die mit "nein" antworteten, gab eine an, dass der Begriff "ASC" weltweit verwendet werden sollte. Eine zweite wählte zusätzlich zu dieser Antwort noch die Möglichkeit des neuen Begriffs für die SC im Erwachsenenalter. Außerdem kommentierten acht TeilnehmerInnen, dass vor allem die unterschiedlichen weltweit verwendeten Termini und die uneinheitliche Definition der Erkrankungen, die zu Unklarheiten in der Differenzierung führt, ein großes Problem darstelle. Eine Person führte an, dass alle vorhandenen Begriffe bloß beschreibend seien und eine andere schlug vor, ausschließlich den Begriff "SC" zu verwenden mit der Bedingung stets hinzuzufügen mit welcher Erkankung die SC assoziiert ist

**Abbildung 15: Geografische Unterschiede bei der Antwortmöglichkeit, ASC international einzuführen**



Es gab geografische Unterschiede bei der positiven Beantwortung der Antwortmöglichkeit ASC international einzuführen. Diese sind in Abb. 15 dargestellt. 24 der 30 HepatologInnen, die für eine weltweite Verwendung von "ASC" sind, stammen aus Europa. Nur je 3 Personen aus Nordamerika (2 Mal Kanada, 1 Mal USA) und Asien stimmten für diese Möglichkeit. Dies stimmt mit der Vermutung überein, dass ASC als diagnostischer Begriff eher im europäischen Raum Anklang findet, auch wenn Frage 2 gezeigt hat, dass die analoge Verwendung von sowohl "ASC" und "PSC/AIH-Overlap" viel häufiger ist als "ASC" alleine.

## 4 Diskussion

Diese Arbeit zeigt, dass die SC im Kindes- und Jugendalter ein kontroverses Thema darstellen, sowohl im Bezug auf die Nomenklatur, als auch auf Diagnostik und Therapie. Zum momentanen Zeitpunkt gibt es einige ungeklärte Fragen zu ASC und pädiatrischer PSC:

- *Handelt es sich um dieselbe Erkrankung, die sich unterschiedlich manifestiert oder um 2 verschiedene Entitäten?*
- *In welcher Beziehung stehen ASC und PSC zueinander? In welcher Beziehung stehen die beiden zur pädiatrischen AIH?*
- *Macht es Sinn, verschiedene Diagnose-Algorithmen für ASC und PSC zu verwenden?*
- *Inwiefern verändert sich das Outcome durch unterschiedliche Therapieansätze?*

Wie die durchgeführte Umfrage zeigte, werden diese Themen in der klinischen Praxis unterschiedlich gehandhabt.

### 4.1 Nomenklatur

Vor allem die Nomenklatur betreffend herrscht Klärungsbedarf. Es existieren weder international vereinbarte Kriterien, noch klare Definitionen der einzelnen Erkrankungen. Diese Unklarheiten resultieren in unserem internationalen Umfragekollektiv in Unzufriedenheit - von den von uns befragten HepatologInnen waren nur 12,5% mit der momentanen Nomenklatur zufrieden. Die internationale Befragung hat außerdem gezeigt, dass gut die Hälfte der Befragten einen Vorteil in der weltweiten Verwendung des Begriffs "ASC" sieht, unabhängig davon, ob sie selbst diese Bezeichnung momentan in Verwendung haben. Dies lässt vermuten, dass die Einigung auf gemeinsame Bezeichnungen einen wichtigen Schritt darstellen würde. Die Variabilität der verwendeten Begriffe und auch die damit einhergehende Diskrepanz verdeutlichen sich in der Umfrage noch einmal nach Übertritt der Jugendlichen ins Erwachsenenalter. In der Erwachsenenmedizin ist der Begriff "ASC" meist unbekannt und in einigen Fällen wird von den HepatologInnen sogar nur noch "PSC" für eine zuvor als SC mit autoimmunen Merkmalen diagnostizierte Erkrankung verwendet. Die Missachtung des autoimmunen Aspekts der Erkrankung könnte jedoch therapeutische Konsequenzen haben und ist

kritisch zu betrachten. Vor dem Hintergrund der These, dass manch adulte PSC eine "ausgebrannte" ASC sein könnte, wären langzeitige, prospektive Studien bezüglich der Entwicklung der Entitäten von Bedeutung. In der Umfrage zeigte sich ebenfalls, dass internationale HepatologInnen einem neuen diagnostischen Begriff für eine vormalige SC mit autoimmunem Aspekt nach Übertritt ins Erwachsenenalter positiv gegenüber stehen. Auch wenn uneinheitliche Bezeichnungen für SC in der klinischen Praxis nicht immer von großer Bedeutung sein mögen, stellen sie in der Wissenschaft ein Problem dar: Heterogene SC-Definitionen und in weiterer Folge Studieneinschlusskriterien für ASC bzw. PSC/AIH-Overlap vermindern die Vergleichbarkeit vieler Studien zu diesem Thema.

## **4.2 Diagnostik**

In der durchgeführten Umfrage zeigte sich, dass die MRCP eine weltweit etablierte Methode zur Diagnose der pädiatrischen SC ist, während die ERCP diesbezüglich an Bedeutung verloren hat. In unserem Studienkollektiv hat die MRCP auch in der Nachsorge große Bedeutung - hier bietet sich die Möglichkeit, eine potentielle Entwicklung von AIH zu ASC zu verfolgen. Der Stellenwert der Leberbiopsie für die Diagnose der ASC ist unbestritten und spiegelt sich auch in unseren Umfrageergebnissen wider. Generell herrscht unter den von uns befragten HepatologInnen eine hohe Bereitschaft die zwei Methoden MRCP und Leberbiopsie zu kombinieren. Damit lassen sich scheinbar - zumindest in unserem Kollektiv - viele initiale Fehldiagnosen von AIH an Stelle von ASC vermeiden. Große, prospektive Studien mit fixen diagnostischen Ansätzen sind notwendig, um die verschiedenen Phänotypen der SC genau definieren und dadurch in weiterer Folge den pathogenetischen Prozess der Erkrankungen besser verstehen zu können.

## **4.3 Therapie**

Hinsichtlich der Therapien von ASC und PSC kam in den Ergebnissen vor allem der geläufige, weltweite Gebrauch von UDCA zum Ausdruck. Das Pharmakon stellt in den Ergebnissen auch den bedeutenden Unterschied in den Therapien von AIH bzw. ASC dar, obwohl die Substanz offiziell weder für die Behandlung der pädiatrischen SC zugelassen ist, noch deren Wirksamkeit in Studien belegt ist. Auch hier wären große prospektive Studien nötig, um Wirkungen und potentielle Nebenwirkungen von UDCA als SC-Therapie zu untersuchen und UDCA gegebenenfalls als Therapieansatz offiziell zu etablieren. Viele der Studien zum Thema SC sind retrospektiv angelegt, was zu Problemen,

vor allem die Therapieprotokolle betreffend, führt. Unterschiedliche diagnostische Protokolle und fehlende Information bezüglich der verwendeten Therapien sind die Regel. Besonders Therapien für CED, die bereits vor der SC-Diagnose eingeleitet wurden und einen Einfluss auf die Lebererkrankung haben können, sind hier problematisch. Vor dem Hintergrund, dass die Gallenwegsläsionen oft trotz Therapie voranschreiten und ein wichtiger die Prognose bestimmender Faktor sind, wäre in Zukunft eine optimale medikamentöse Therapie für die pädiatrische SC wünschenswert.

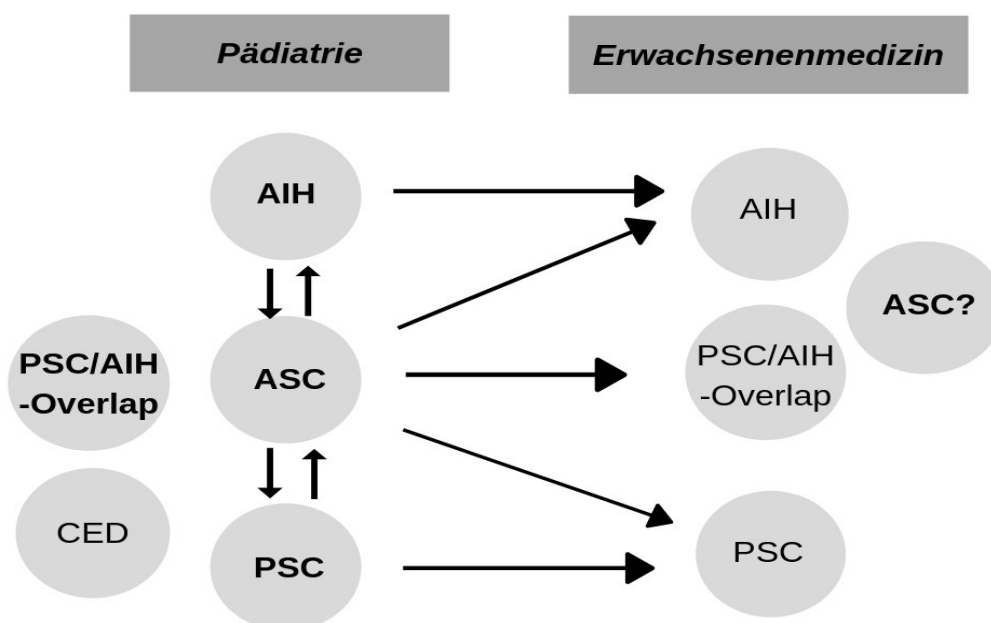
#### **4.4 Stärken und Schwächen der Studie**

Eine Stärke der durchgeführten Studie ist, dass die TeilnehmerInnen aus 57 verschiedenen Zentren in 25 Ländern aus 4 Kontinenten stammen, womit eine internationale Betrachtung und Interpretation der Problematik möglich gemacht wird. Vor allem die Beteiligung von europäischen Zentren war sehr hoch, wodurch sich eine gute Repräsentation des momentanen Status Quo in Europa ergibt. Eine weitere Stärke der Studie besteht darin, dass sowohl kleine, als auch große Zentren an der Umfrage teilnahmen. Die Teilnehmer beteiligten sich bei vielen Fragen mit zahlreichen, teils divergierenden Kommentaren, was wiederum die Relevanz des Themas dieser Umfrage unterstreicht. Die Limitierung auf 10 Fragen bei SurveyMonkey stellte sich rückblickend als Schwäche der Arbeit heraus. Dadurch war die Zusammenstellung der in den Fragen behandelten Themen begrenzt möglich; auch die Formulierung der Fragen litt teilweise darunter. Diese Einschränkung spiegelte sich auch in den Antwortmöglichkeiten und deren Formulierung wider, die teils verwirrend und auf den ersten Blick ähnlich konzipiert schienen. Auch die Entscheidung, mehrere Antwortmöglichkeiten gleichzeitig und damit mehrere Antwortkombinationen möglich zu machen, erschwerte die Auswertung. Diese Punkte treffen besonders auf Frage 3 (Nomenklatur nach Übertritt ins Erwachsenenalter) und 8 (Therapieansätze) zu. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass durch den Aufbau der Studienfragen und -antwortmöglichkeiten bei einigen Punkten offene Fragen bestehen bleiben. Eine weitere Schwäche der Studie besteht darin, dass kein einziger Teilnehmer aus Australien stammte und die asiatische Beteiligung sehr gering war; Antworten aus Japan und China wären wünschenswert gewesen.

## 4.5 Conclusio

Es bedarf weltweite Einigkeit in puncto Nomenklatur, Diagnose und Therapie der verschiedenen pädiatrischen SC-Formen, um aussagekräftige Studien zu diesem Thema durchführen zu können. Somit können eventuell Ätiologie und Pathogenese der Erkrankungen näher beleuchtet und weiterführend auch effizientere Therapien entwickelt werden. Teilweise zeigen sich Überlappungen der Krankheitsmerkmale von PSC, ASC und AIH. Prospektive Studien mit einheitlichen Protokollen sind von Bedeutung, um den Thesen über die Entwicklung der Entitäten ineinander auf den Grund zu gehen. Die Ergebnisse der durchgeführten Umfrage spiegeln die Relevanz des Themas wider; im befragten Kollektiv herrschen unterschiedliche Ansichten betreffend Pathogenese, Beziehung von ASC, PSC und AIH zueinander, sowie Diagnose und Therapie der Erkrankungen. Vor allem die Überarbeitung der Nomenklatur der SC-Erkrankungen wäre von Bedeutung; eine Einigung auf einheitliche Begriffe könnte die internationale Zusammenarbeit im Hinblick auf klinische Aspekte wie Diagnose und Therapie vereinfachen. Internationale Bemühungen sind notwendig, um die momentane Nomenklatur zu überarbeiten und eine Einigung auf klare Definitionen zur Differenzierung der SC-Erkrankungen zu ermöglichen. Dies ist sowohl im pädiatrischen Bereich, als auch Bereich der Erwachsenenmedizin, von großer Bedeutung.

Abbildung 16: Beziehung der Entitäten zueinander



## 5 Literaturverzeichnis

1. Angulo P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 1999;30(1):325-32.
2. Girard M, Franchi-Abella S, Lacaille F, Debray D. Specificities of sclerosing cholangitis in childhood. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(6):530-5.
3. Roberts EA. Primary sclerosing cholangitis in children. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999;14(6):588-93.
4. Miloh T, Arnon R, Shneider B, Suchy F, Kerkar N. A retrospective single-center review of primary sclerosing cholangitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(2):239-45.
5. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology*. 2001;33(3):544-53.
6. Deneau MR, El-Matary W, Valentino PL, Abdou R, Alqoaer K, Amin M, et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. *Hepatology*. 2017;66(2):518-27.
7. Hackl C, Schlitt HJ, Melter M, Knoppke B, Loss M. Current developments in pediatric liver transplantation. *World J Hepatol*. 2015;7(11):1509-20.
8. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et al. Diagnosis and Management of Paediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017.
9. Wilschanski M, Chait P, Wade JA, Davis L, Corey M, St Louis P, et al. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology*. 1995;22(5):1415-22.
10. el-Shabrawi M, Wilkinson ML, Portmann B, Mieli-Vergani G, Chong SK, Williams R, et al. Primary sclerosing cholangitis in childhood. *Gastroenterology*. 1987;92(5 Pt 1):1226-35.
11. Maggiore G, Veber F, Bernard O, Hadchouel M, Homberg JC, Alvarez F, et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993;17(4):376-81.
12. Debray D, Pariente D, Urvoas E, Hadchouel M, Bernard O. Sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr*. 1994;124(1):49-56.

13. Gregorio GV, Mieli-Vergani G. Autoimmune liver disease in childhood. *Indian J Gastroenterol.* 1997;16(2):60-3.
14. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune paediatric liver disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14(21):3360-7.
15. Deneau M, Jensen MK, Holmen J, Williams MS, Book LS, Guthery SL. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history. *Hepatology.* 2013;58(4):1392-400.
16. Smolka V, Karaskova E, Tkachyk O, Aiglova K, Ehrmann J, Michalkova K, et al. Long-term follow-up of children and adolescents with primary sclerosing cholangitis and autoimmune sclerosing cholangitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2016;15(4):412-8.
17. 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.* 2016;63(6):603-9.
18. 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.* 2003;38(1):210-7.
19. Batres LA, Russo P, Mathews M, Piccoli DA, Chuang E, Ruchelli E. Primary sclerosing cholangitis in children: a histologic follow-up study. *Pediatr Dev Pathol.* 2005;8(5):568-76.
20. Rojas CP, Bodicharla R, Campuzano-Zuluaga G, Hernandez L, Rodriguez MM. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Fetal Pediatr Pathol.* 2014;33(4):202-9.
21. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999;31(5):929-38.
22. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(1):169-76.
23. Hiejima E, Komatsu H, Sogo T, Inui A, Fujisawa T. Utility of simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(4):470-3.

24. Mileti E, Rosenthal P, Peters MG. Validation and modification of simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(4):417-21 e1-2.
25. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie V-uS, Deutsche Gesellschaft für Innere M, Deutsche MCCuV, Deutsche Leberhilfe e V, Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der M, Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende V, et al. [Practice guideline autoimmune liver diseases - AWMF-Reg. No. 021-27]. *Z Gastroenterol.* 2017;55(11):1135-226.
26. Mieli-Vergani G, Vergani D. Sclerosing cholangitis in the paediatric patient. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001;15(4):681-90.
27. Kerkar N, Chan A. Autoimmune Hepatitis, Sclerosing Cholangitis, and Autoimmune Sclerosing Cholangitis or Overlap Syndrome. *Clin Liver Dis.* 2018;22(4):689-702.
28. Rodeck Burkhard ZK-P. Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2008, 2013: Springer Medizin; 2013. 860 p.
29. Ordonez F, Lacaille F, Canioni D, Talbotec C, Fournet JC, Cerf-Bensussan N, et al. Pediatric ulcerative colitis associated with autoimmune diseases: a distinct form of inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(10):1809-17.
30. Koh KJ, Lin LH, Huang SH, Wong JU. CARE--pediatric colon adenocarcinoma: a case report and literature review comparing differences in clinical features between children and adult patients. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(6):e503.
31. Singer G, Hoellwarth ME. Colorectal carcinomas in children: an institutional experience. *Pediatr Surg Int.* 2012;28(6):591-5.
32. Balasubramaniam K, Wiesner RH, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis with normal serum alkaline phosphatase activity. *Gastroenterology.* 1988;95(5):1395-8.
33. 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.* 1988;83(3):308-11.
34. Ebbeson RL, Schreiber RA. Diagnosing autoimmune hepatitis in children: is the International Autoimmune Hepatitis Group scoring system useful? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(10):935-40.

35. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2013;382(9904):1587-99.
36. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2010;51(2):660-78.
37. Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Paediatric Autoimmune Liver Disease. *Dig Dis*. 2015;33 Suppl 2:36-46.
38. Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, Higgins PD. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology*. 2010;256(2):387-96.
39. Della Corte C, Sartorelli MR, Sindoni CD, Girolami E, Giovannelli L, Comparcola D, et al. Autoimmune hepatitis in children: an overview of the disease focusing on current therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(7):739-46.
40. Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, Vergani D, Chang MH, Fujisawa T, et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(2):158-64.
41. Gulati R, Radhakrishnan KR, Hupertz V, Wyllie R, Alkhouri N, Worley S, et al. Health-related quality of life in children with autoimmune liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(4):444-50.
42. Al-Saud BK, Al-Sum Z, Alassiri H, Al-Ghonaïum A, Al-Muhsen S, Al-Dhekri H, et al. Clinical, immunological, and molecular characterization of hyper-IgM syndrome due to CD40 deficiency in eleven patients. *J Clin Immunol*. 2013;33(8):1325-35.
43. Mahdavinia M, Mirsaeidi M, Bishehsari F, McGrath K. Primary sclerosing cholangitis in common variable immune deficiency. *Allergol Int*. 2015;64(2):187-9.
44. Kerkar N, Miloh T. Sclerosing cholangitis: pediatric perspective. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(3):195-202.
45. Fickert P, Moustafa T, Trauner M. Primary sclerosing cholangitis--the arteriosclerosis of the bile duct? *Lipids Health Dis*. 2007;6:3.
46. Pall H, Zielenski J, Jonas MM, DaSilva DA, Potvin KM, Yuan XW, et al. Primary sclerosing cholangitis in childhood is associated with abnormalities in cystic fibrosis-mediated chloride channel function. *J Pediatr*. 2007;151(3):255-9.
47. Fausa O, Schrumpf E, Elgjo K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis*. 1991;11(1):31-9.

48. Tischendorf JJ, Hecker H, Kruger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(1):107-14.
49. Cardile S, Alterio T, Candusso M, Pietrobattista A, Liccardo D, Basso MS, et al. Autoimmune liver diseases and inflammatory bowel diseases in children: current issues and future perspectives. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(6-7):662-7.
50. Burak KW, Angulo P, Lindor KD. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol.* 2003;98(5):1155-8.
51. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2009;50(3):808-14.
52. Tabibian JH, Weeding E, Jorgensen RA, Petz JL, Keach JC, Talwalkar JA, et al. Randomised clinical trial: vancomycin or metronidazole in patients with primary sclerosing cholangitis - a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(6):604-12.
53. 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.* 2008;47(1):61-7.
54. Burak K, Angulo P, Pasha TM, Egan K, Petz J, Lindor KD. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(3):523-6.
55. Ma Y, Okamoto M, Thomas MG, Bogdanos DP, Lopes AR, Portmann B, et al. Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. *Hepatology.* 2002;35(3):658-64.
56. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children: what is different from adult AIH? *Semin Liver Dis.* 2009;29(3):297-306.
57. Feldmeyer L, Huber M, Fellmann F, Beckmann JS, Frenk E, Hohl D. Confirmation of the origin of NISCH syndrome. *Hum Mutat.* 2006;27(5):408-10.
58. Amedee-Manesme O, Bernard O, Brunelle F, Hadchouel M, Polonovski C, Baudon JJ, et al. Sclerosing cholangitis with neonatal onset. *J Pediatr.* 1987;111(2):225-9.
59. Sisto A, Feldman P, Garel L, Seidman E, Brochu P, Morin CL, et al. Primary sclerosing cholangitis in children: study of five cases and review of the literature. *Pediatrics.* 1987;80(6):918-23.
60. Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Hepatology.* 2002;35(6):1494-500.

61. LaRusso NF, Shneider BL, Black D, Gores GJ, James SP, Doo E, et al. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology*. 2006;44(3):746-64.
62. Wee A, Ludwig J, Coffey RJ, Jr., LaRusso NF, Wiesner RH. Hepatobiliary carcinoma associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *Hum Pathol*. 1985;16(7):719-26.
63. Broome U, Glaumann H, Lindstom E, Loof L, Almer S, Prytz H, et al. Natural history and outcome in 32 Swedish patients with small duct primary sclerosing cholangitis (PSC). *J Hepatol*. 2002;36(5):586-9.
64. Bjornsson E, Olsson R, Bergquist A, Lindgren S, Braden B, Chapman RW, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2008;134(4):975-80.

## 6 Anhang

### 6.1 Fragebogen

1. Wo arbeiten Sie und wie viele PatientInnen betreuen Sie in Ihrer hepatologischen Abteilung?

Where do you work (city, hospital) and what is the number of treated patients in your unit?

2. Welche diagnostischen Bezeichnungen/Nomenklatur die SC betreffend verwenden Sie in Ihrem klinischen Alltag?

Which diagnostic terms/nomenclature do you use in your clinical practice concerning sclerosing cholangitis?

- Primary Sclerosing Cholangitis (PSC)
- Autoimmune Sclerosing Cholangitis (ASC)
- PSC/AIH-Overlap

3. Welche diagnostischen Begriffe/Nomenklatur verwenden HepatologInnen für Kinder und Jugendliche, die vormals mit "ASC" oder "SC mit positiven AAK" diagnostiziert wurden, nach Übertritt ins Erwachsenenalter?

Which diagnostic terms/nomenclature do hepatologists use for children and adolescents after transition to adulthood, who had formally been diagnosed as "ASC" or "sclerosing cholangitis with positive autoantibodies"?

- They continue to use "ASC"
- They use "PSC" instead of "ASC"
- They use "PSC", formally "ASC"
- They use "PSC/AIH-Overlap"

4. Wie viele PatientInnen mit diagnostizierter "ASC"/"PSC/AIH-Overlap" behandeln Sie in Ihrer Abteilung? *(nur eine Antwortmöglichkeit)*  
How many patients with diagnosed "ASC"/"PSC/AIH-Overlap" do you treat in your unit? *(single-choice question)*
- I don't use the term "ASC"/"PSC/AIH-Overlap"
  - 1-5 patients
  - 5-10 patients
  - 10-20 patients
  - more than 20 patients
5. Wie viele PatientInnen mit diagnostizierter "PSC" behandeln Sie in Ihrer Abteilung? *(nur eine Antwortmöglichkeit)*  
How many patients with diagnosed "PSC" do you treat in your unit? *(single-choice question)*
- I don't use the term "PSC" for pediatric patients
  - 1-5 patients
  - 5-10 patients
  - 10-20 patients
  - more than 20 patients
6. Bedeutung der MRCP für die Diagnosestellung von ASC/PSC: Wie oft führen Sie eine MRCP durch?  
Importance of MRCP for the diagnosis of ASC/PSC: How often do you perform MRCP?
- I always perform MRCP when ASC/PSC is suspected
  - I perform MRCP when AIH is suspected, to differentiate between AIH and a possible ASC
  - I rarely perform MRCP when PSC/ASC is suspected
  - I never perform MRCP when PSC/ASC is suspected
  - I perform MRCP at follow-up appointments. If yes, how often?

7. Bedeutung der Leberbiopsie für die Diagnosestellung der ASC/PSC: Wie häufig führen Sie eine Leberbiopsie durch?

Importance of liver biopsy for the diagnosis of ASC/PSC: How often do you perform a liver biopsy?

- I always perform a liver biopsy when ASC/PSC is suspected
- I rarely perform a liver biopsy when ASC/PSC is suspected
- I never perform a liver biopsy when ASC/PSC is suspected
- I perform a liver biopsy only when ASC is suspected
- I perform a liver biopsy only when PSC is suspected

8. Betreffend der Therapien von ASC/PSC/AIH: Bitte wählen Sie die für Sie korrekten Antworten aus.

Concerning the therapies of ASC/PSC/AIH: Please tick the answers, which are accurate for you.

- In case of ASC: I use the same therapy as in AIH +/- ursodeoxycholic acid
- I use different therapies for ASC and AIH
- I always use ursodeoxycholic acid in ASC and PSC
- In case of PSC with positive autoantibodies: I use immunosuppressant agents
- I use the same therapy for ASC and PSC

9. Haben Sie jemals ein/e "ASC"/"PSC/AIH-Overlap" zuerst fälschlich als "AIH" diagnostiziert? (*nur eine Antwortmöglichkeit*)

Have you ever diagnosed a "ASC"/"PSC/AIH-Overlap" wrongly as an "AIH" in the first place? (*single-choice question*)

- a. more than 20 times
- b. 10-20 times
- c. 5-10 times
- d. less than 5 times
- e. I have never misdiagnosed an "ASC"/"PSC/AIH-Overlap" as an "AIH"

10. Sind Sie zufrieden mit der momentanen Nomenklatur die SC betreffend?

Are you happy with the current nomenclature concerning sclerosing cholangitis?

- Yes, everything is good as it is
- The term "ASC" should be used internationally
- There should be an established term in adulthood for a sclerosing cholangitis, which has
  - evolved from ASC in childhood
- A completely new nomenclature would be useful
- No, I am not happy, because: Please explain in the comments.

## **6.2 Zeitprotokoll**

<i>Mai 2018</i>	Erstes Treffen und Besprechung des Themas
<i>Juli bis November 2018</i>	Literaturrecherche
<i>September 2018</i>	Erstellung der Umfrage und des Konzeptformulars
<i>28. Oktober - 15. November 2018</i>	Durchführung der Online Umfrage
<i>8. November 2018</i>	Überprüfung des Fortschritts und Besprechung des weiteren Vorgehens betreffend die Umfrageergebnisse
<i>Dezember 2018</i>	Auswertung der Umfrageergebnisse
<i>Jänner 2019</i>	Überprüfung des Fortschritts und Besprechung der Umfrageergebnisse
<i>April 2019</i>	Besprechung und Terminalisierung
<i>Anfang Juli 2019</i>	Abgabe