

## **S2k Leitlinie Cholestase im Neugeborenenalter**

AWMF-Register Nr. 068/015

**Leitlinie der Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE, federführend) gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), mit der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie e.V. (DGKCH), mit der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) und mit dem Verein leberkrankes Kind e.V.**

### **Autoren und Mitglieder der Leitlinienkommission:**

Dirk Grothues<sup>1</sup> (GPGE), Harald Engelhardt<sup>2</sup> (GPGE), Orsolya Genzel-Boroviczeny<sup>3</sup> (GNPI), Marion Gnädig<sup>4</sup> (Verein leberkrankes Kind, ab 11/2018), Milena Harm<sup>4</sup> (Verein leberkrankes Kind, bis 11/2018), André Hörning<sup>5</sup> (GPGE), Oliver Muensterer<sup>6</sup> (DGKCH), Eva-Doreen Pfister<sup>7</sup> (GPGE), Burkhard Rodeck<sup>8</sup> (DGKJ), Christiane Sokollik<sup>9</sup> (GPGE), Philip Wintermeyer<sup>10</sup> (GPGE), Michael Melter<sup>1</sup> (GPGE)

Durch die GPGE mandatierter Leitlinienkoordinator:

Prof. Dr. med. Michael Melter

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Michael Melter

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin (KUNO)

Universitätsklinikum Regensburg

Franz-Josef Strauss Allee 11

Tel.: 0941-944-2001

Fax: 0941-944-2002

Email: michael.melter@ukr.de

Affiliationen:

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin (KUNO),  
Universitätsklinikum Regensburg, Deutschland

<sup>2</sup>Kinderkrankenhaus St. Marien gGmbH, Zentrum für Kinder- und  
Jugendmedizin, Landshut

<sup>3</sup>Neonatologie des Dr. von Haunerschen Kinderspitals, Klinikum der  
Universität München, Deutschland

<sup>4</sup>Geschäftsstelle Verein leberkrankes Kind e.V.

<sup>5</sup>Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Deutschland

<sup>6</sup>Kinderchirurgische Klinik und Poliklinik der Universität München, Dr. von  
Haunersches Kinderspital, Deutschland (ab Oktober 2020), Klinik für  
Kinderchirurgie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität  
Mainz, Deutschland (bis September 2020)

<sup>7</sup>Zentrum für Kinderheilkunde & Jugendmedizin, Medizinische Hochschule  
Hannover, Deutschland

<sup>8</sup>Christliches Kinderhospital Osnabrück, Deutschland

<sup>9</sup>Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital, Universität Bern,  
Schweiz

<sup>10</sup>Tagesklinik München Nord, Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische  
Fakultät der TU München, Deutschland

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Zielsetzung und Methodik</b>	- 4 -
<b>2. Zusammenfassung</b>	- 5 -
<b>3. Einführung</b>	- 5 -
<b>4. Diagnostik bei der Cholestase des jungen Säuglings</b>	- 7 -
<b>4.1. Klinische Symptomatik</b>	- 7 -
<b>4.2. Initiale Laborparameter</b>	- 8 -
<b>4.3. Unmittelbar durchzuführende Differentialdiagnostik</b>	- 12 -
<b>4.4. Sonographie</b>	- 18 -
<b>4.5. Weiterführende Diagnostik</b>	- 20 -
<b>4.6. Molekulargenetische Diagnostik</b>	- 24 -
<b>4.7. Screening</b>	- 25 -
<b>5. Therapie</b>	- 27 -
<b>5.1. Ernährungstherapie</b>	- 27 -
<b>5.2. Ursodeoxycholsäure (UDCA)</b>	- 29 -
<b>5.3. Juckreiz</b>	- 31 -
<b>5.4. Komplementärmedizin</b>	- 33 -
<b>5.5. Impfungen</b>	- 34 -
<b>5.6. Hepatoportoenterostomie (HPE) nach Kasai</b>	- 35 -
<b>5.6.1. Operationstechnik</b>	- 37 -
<b>5.6.2. Steroide</b>	- 38 -
<b>5.6.3. Antibiotische Prophylaxe</b>	- 39 -
<b>5.7. Choledochuszyste</b>	- 41 -
<b>5.8. Phototherapie</b>	- 42 -
<b>6. Spezifische Aspekte bei kranken Früh- und Neugeborenen</b>	- 43 -
<b>6.1. Unterschiede in der Diagnostik und der Therapie</b>	- 43 -
<b>7. Algorithmus zur Diagnostik der neonatalen Cholestase</b>	- 46 -
<b>8. Abkürzungen</b>	- 47 -
<b>9. Literatur</b>	- 48 -

## 1. Zielsetzung und Methodik

Die Zielsetzung dieser Leitlinie ist, alle beteiligten medizinischen und therapeutischen Fachdisziplinen über den aktuellen wissenschaftlichen Stand zu informieren und praktische Empfehlungen zum Untersuchungsgang und zur Behandlung von Patienten mit einer Cholestase im Neugeborenen- und jungen Säuglingsalter zu geben. Zu diesem Zweck wurde eine Langversion und ein Leitlinienreport erstellt. Diese sind auf der Website der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) einsehbar.

Die Leitliniengruppe ist repräsentativ für den Adressatenkreis und hat Vertreter der betroffenen Fachgesellschaften und/oder Organisationen in die Leitlinienentwicklung frühzeitig eingebunden.

Die Methodik der Literatursuche und -auswertung und die Diskussion in der Leitliniengruppe folgten der von der AWMF für S2k-Leitlinien vorgeschlagenen Verfahrensweise. Die Konsensfindung in der Leitliniengruppe erfolgte zur Formulierung der Schlüsselfragen mittels einer neutral moderierten Konsensuskonferenz, die Formulierung der einzelnen Empfehlungen mittels Gruppentreffen und Videokonferenzen und die abschließende Konsentierung mittels der Delphi-Methode. Gemäß AWMF-Manual wurde die Graduierung der einzelnen Empfehlungen dieser S2k Leitlinie sprachlich ausgedrückt (siehe Tabelle 1) und die Konsensusstärke (siehe Tabelle 2) klassifiziert.

Tabelle 1: Sprachliche Graduierung der Leitlinienempfehlungen gemäß AWMF-Manual

Beschreibung	Syntax
Starke Empfehlung: erheblicher Nutzen in der Regel aufgrund erstklassiger Evidenz belegt; Nutzen auch belegt bzw. zu erwarten unter Berücksichtigung von Anwendbarkeit und Übertragung der Evidenz.	soll / soll nicht
Empfehlung: erheblicher Nutzen aufgrund nicht erstklassiger oder nur eingeschränkt übertragbarer Evidenz oder gut belegter, aber nur mäßiger Nutzen bzw. eingeschränkter Anwendbarkeit.	sollte / sollte nicht

Beschreibung	Syntax
Empfehlung offen: netto Nutzen nicht bzw. mit unzureichender Evidenz belegt oder Nutzen unsicher wegen nicht übertragbarer Evidenz bzw. fehlender Anwendbarkeit.	kann erwogen werden / kann verzichtet werden

Tabelle 2: Klassifizierung der Konsensusstärke nach AMWF

Starker Konsens	Zustimmung von >95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von 75 - 95% der Teilnehmer
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von 50 - 75% der Teilnehmer
Kein Konsens	Zustimmung von <50% der Teilnehmer

## 2. Zusammenfassung

Diese Leitlinie wurde unter Federführung der GPGE und mit Beteiligung der DGKJ, der GNPI und der DGKCH erstellt und soll als praktische Hilfe für die Diagnostik und Therapie der Cholestase im Neugeborenen- und jungen Säuglingsalter dienen. Sie soll den aktuellen Stand der Wissenschaft darstellen, das Erkennen der Erkrankung fördern und die Behandlung der Patienten verbessern.

## 3. Einführung

Eine Cholestase ist durch eine verminderte Klärung („Clearance“) von Substraten gekennzeichnet, die einer Ausscheidung über die Galle bedürfen (z.B. konjugiertes Bilirubin, Gallensäuren, Cholesterin). Der Ausdruck *neonatale Cholestase* wird für eine konjugierte Hyperbilirubinämie bei jungen Säuglingen (ca. bis zu einem korrigierten Alter von vier Monaten) verwendet und geht klinisch in der Regel mit einem Ikterus einher, der insbesondere durch einen Konjunktivalikterus charakterisiert ist<sup>1,2</sup>. Eine konjugierte Hyperbilirubinämie ist zu jeder Zeit des Lebens pathologisch, führt jedoch nicht zu einer Bilirubinenzephalopathie.

Für eine neonatale Cholestase ist ein über den 14. Lebenstag hinaus persistierender Ikterus (sogenannter *Ikterus prolongatus*) indikativ. Bei einer neonatalen Cholestase sind differentialdiagnostisch zahlreiche hepatobiliäre Erkrankungen oder Störungen zu erwägen. Ursächlich können kongenitale oder erworbene Störungen sein, die eine

hepatozelluläre Schädigung und/oder eine obstruktive oder nicht-obstruktive Cholestase bewirken.

Eine neonatale Cholestase bedarf einer unmittelbaren Diagnostik und ggf. Therapie, die abhängig von der Ätiologie der neonatalen Cholestase eine rein supportive oder aber spezifische Therapie sein kann.

Im Vordergrund dieser Leitlinie steht die frühzeitige Erkennung und differentialdiagnostische Abklärung einer neonatalen Cholestase. Die Leitlinie fasst die diesbezüglich derzeit verfügbaren publizierten Daten und Erfahrungen zusammen. Damit sollen zugleich klare Empfehlungen zum Management dieser Symptomatik in der Praxis gegeben, aber auch vertiefend die Datenbasis dieser Empfehlungen dargelegt werden. Das gilt insbesondere für diejenigen Patienten, bei denen die Primärdiagnostik nicht frühzeitig eine Diagnose sichern kann und bei denen zeitnah die Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum angestrebt werden sollte.

Die vorliegende Leitlinie soll als praktische Hilfe für die Diagnostik und Therapie der neonatalen Cholestase dienen, den aktuellen Stand der Wissenschaft darstellen und damit das Erkennen und zielführende Behandeln der Erkrankungen dieser Patienten verbessern und fördern.

## 4. Diagnostik bei der Cholestase des jungen Säuglings

### 4.1. Klinische Symptomatik

#### **EMPFEHLUNG 1a und 1b<sup>1</sup>**

**Bei einem Ikterus über den 14. Lebenstag hinaus (Ikterus prolongatus) soll eine neonatale Cholestase ausgeschlossen werden.**

*Starker Konsens*

**Die Ärztin / der Arzt soll bei der U2-Vorsorgeuntersuchung dahingehend aufklären, dass das Neugeborene bei einem Ikterus prolongatus einer Ärztin / einem Arzt vorgestellt wird.**

*Starker Konsens*

#### **Kommentar**

Ein physiologischer Ikterus des Neugeborenen ist ein häufiges Symptom, das in der Regel keine spezifische Diagnostik oder therapeutische Maßnahmen erfordert, wenn das Gesamt-Bilirubin unterhalb der Phototherapiegrenze verbleibt. Die Dauer dieses physiologischen Ikterus ist historisch definiert und nicht in prospektiven Studien überprüft. Eine Persistenz des Ikterus über den 14. Lebenstag hinaus ist ein relativ häufiges Symptom, insbesondere bei gestillten Säuglingen<sup>3,4</sup>, in der Regel wird der Ikterus durch das Vorhandensein eines Konjunktivalikterus klinisch diagnostiziert. Handelt es sich um eine rein unkonjugierte Hyperbilirubinämie ist diese in den meisten Fällen ohne Krankheitswert, wenngleich dieses bisher nicht in wissenschaftlich adäquaten Studien

<sup>1</sup> Die GNPI hat den Empfehlungen 1a und 1b nicht zugestimmt, siehe Leitlinienreport Abschnitt 3.3.1., 3.3.2. und 3.3.3.

belegt wurde. Um eine konjugierte Hyperbilirubinämie ausschließen zu können, ist eine Differenzierung des Bilirubins notwendig. Da der einzige in Studien untersuchte und empfohlene Zeitpunkt zur Abklärung einer neonatalen Cholestase der 14. Lebenstag ist, wird bei einer Persistenz, beziehungsweise Existenz eines Ikterus über den 14. Lebenstag hinaus, eine Bestimmung des Gesamtbilirubins und des direkten (konjugierten) Bilirubins zu diesem Zeitpunkt allgemein gefordert (siehe Empfehlung 2, 3a und 3b)<sup>5-12</sup>.

Das Auftreten eines depigmentierten bzw. acholischen Stuhls bietet einen zusätzlichen Hinweis auf eine obstruktiv-cholestatische Erkrankung des Neugeborenen und geht fast immer mit einem Gallenwegverschluss einher<sup>13,14</sup>. Ein gelb oder dunkel gefärbter Urin ist für das Neugeborenenalter untypisch und sollte als weiteres klinisches Zeichen für das Vorliegen einer obstruktiven Neugeborenencholestase gewertet werden<sup>15</sup>. Ein acholischer Stuhl und/oder ein mehrfach gelblich (oder dunkel) gefärbter Urin sollten daher unabhängig vom Alter des Kindes eine Bilirubindifferenzierung und weitere Diagnostik zur Folge haben. Zur Erkennung von acholischem Stuhl kann die Stuhlfarbkarte auch von Laien herangezogen werden (s. Empfehlung 11).

Die angenommene Inzidenz der neonatalen Cholestase beträgt ca. 1:2500<sup>14,16</sup>. Dies bedeutet, dass in Deutschland jährlich mit ca. 300 Fällen zu rechnen ist.

## 4.2. Initiale Laborparameter

### EMPFEHLUNG 2<sup>2</sup>

**Bei einem Ikterus prolongatus oder klinischem Verdacht auf eine neonatale Cholestase soll eine Differenzierung des Bilirubin erfolgen.**

*Starker Konsens*

<sup>2</sup> Die GNPI hat der Empfehlung 2 nicht zugestimmt, siehe Leitlinienreport Abschnitt 3.3.1., 3.3.2. und 3.3.3.



### **EMPFEHLUNG 3a und 3b<sup>3</sup>**

**Bei ausschließlich gestillten Säuglingen kann die Ärztin/der Arzt bei einem Ikterus prolongatus eine Bilirubindifferenzierung zunächst aufschieben, wenn weder die Anamnese noch die klinische Untersuchung des Kindes Warnhinweise für das Vorliegen einer neonatalen Cholestase ergeben.**

*Starker Konsens*

**In diesen Fällen soll eine weitere Untersuchung und Reevaluation spätestens im Alter von drei Wochen<sup>4</sup>, z.B. im Rahmen einer frühen U3-Vorsorgeuntersuchung, erfolgen.**

*Starker Konsens*

### **EMPFEHLUNG 4**

**Sobald das konjugierte Bilirubin erhöht ist (>1mg/dl, 17umol/l) soll weitere Diagnostik durchgeführt werden.**

*Starker Konsens*

### **Kommentar**

Bei einem Ikterus über den 14. Lebenstag hinaus ist die Durchführung einer Bilirubindifferenzierung zum Ausschluss einer neonatalen Cholestase

---

<sup>3</sup> Die GNPI hat den Empfehlungen 3a und 3b nicht zugestimmt, siehe Leitlinienreport Abschnitt 3.3.1., 3.3.2. und 3.3.3.

<sup>4</sup> Im Laufe der vierten Lebenswoche

aufgrund des erheblichen Nutzens für die betroffenen Säuglinge ggü. der relativ geringen Invasivität der Untersuchung indiziert. Bei einer neonatalen Cholestase liegt eine konjugierte Hyperbilirubinämie vor. Für das direkte Bilirubin werden Werte  $>1$  mg/dl (17  $\mu$ mol/l) bei erhöhtem Gesamt-Bilirubin als pathologisch angesehen<sup>17,18</sup>.

Insbesondere bei gestillten Neugeborenen wird allerdings ein Ikterus prolongatus auch ohne relevanten Krankheitswert über den 14. Lebenstag hinaus beobachtet (siehe oben). Dieser Tatsache Rechnung tragend, wurde die Empfehlung 2 um die Empfehlungen 3a und 3b ergänzt. Analog zur ESPGHAN-Empfehlung<sup>5</sup> aus dem Jahr 2017 eröffnen die Empfehlungen 2a und 2b den Spielraum, dass z.B. (ausschließlich) gestillte Neugeborene bei einem Ikterus prolongatus am 14. Lebenstag noch nicht obligat eine Bilirubindifferenzierung erhalten müssen, insbesondere dann, wenn das Neugeborene eine unauffällige Anamnese und klinische Untersuchung und keinen entfärbten Stuhl und/ oder gefärbten Urin ("red Flags", siehe Tabelle 4 und Tabelle 5)<sup>5</sup> aufweist. Für diese Neugeborenen ist dann aber eine weitere Untersuchung und Reevaluation im Alter von drei Wochen notwendig<sup>5</sup>.

Ein alternativer flächendeckender Einsatz von Stuhlfarbkarten und die zeitliche Optimierung neuer Diagnosepfade (Matrix Metalloproteinase-7 (MMP7)) würde zwar Säuglinge mit einer Gallengangatresie ggf. früher identifizieren, cholestatische Erkrankungen aber, die nicht mit einer Obstruktion einhergehen, übersehen.

Findet sich im Rahmen der Bilirubindifferenzierung eine direkte Hyperbilirubinämie, muss diese zügig weiter abgeklärt werden, da sich (akut) lebensbedrohliche Erkrankungen als neonatale Cholestase präsentieren können. Dabei sollte eine Gastroenterologin oder ein Gastroenterologe für Kinder und Jugendliche eingebunden werden. Unter Berücksichtigung dringend abzuklärender Erkrankungen, aber auch der epidemiologischen Daten zur Inzidenz möglicher Entitäten, hat sich eine strukturierte Stufendiagnostik bewährt (siehe Tabelle 6).

Die leberrelevanten Enzyme können zwar ätiologisch richtungsweisend sein, sind jedoch weder prognostisch informativ noch spezifisch. So weist eine Erhöhung der Serumtransaminasen Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) lediglich auf eine hepatozelluläre Schädigung hin. Eine vorherrschende Erhöhung der AST kann differentialdiagnostisch auf eine hämatologische oder muskuläre Ursache hindeuten, da sowohl rote Blutkörperchen als auch Muskelzellen AST enthalten. Die Bestimmung der alkalischen Phosphatase (AP) hat im Neugeborenenalter als Cholestaseparameter keinen praktischen Stellenwert, da erhöhte Konzentrationen der AP unterschiedliche Ursachen haben können, und sowohl bei Gallenwegobstruktion, als auch bei Knochen- und Nierenerkrankungen gefunden werden können. Die  $\gamma$ -Glutamyl-Transpeptidase (gGT) wird im Gallengangepithel und auf der Hepatozytenmembran exprimiert. Ihre Erhöhung ist mit der Gallengangatresie (GGA) assoziiert<sup>19,20</sup>. Ebenso weisen aber auch junge Säuglinge mit z.B. einem  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel, einem Alagille Syndrome oder einer progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) Typ 3 eine erhöhte gGT auf. Eine normwertige gGT in Kombination mit erhöhten ALT- und AST-Werten findet sich hingegen bei z.B. Hepatitiden, den progressiven familiären intrahepatischen Cholestaseerkrankungen mit einem Mangel an FIC1 (PFIC1), BSEP (PFIC2), TJP-2 (PFIC-4) bzw. bei einem Mangel an bestimmten primären Gallensäuren (Gallensäuresynthesestörungen)<sup>21,22</sup> sowie beim Zellweger Syndrom<sup>23-25</sup>. Neben der Bestimmung der leberrelevanten Enzyme muss als Bestandteil der Grundabklärung die Syntheseleistung der Leber z.B. durch die Bestimmung von Gerinnungsglobaltesten (Quick-Wert bzw. Prothrombinzeit (PT) und deren Umrechnung in die International Normalized Ratio (INR)) überprüft werden. Bei Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes führt eine mangelnde enterale Vitamin K Aufnahme zu einer verlängerten PT. Normalisiert sich nach einer intravenösen Vitamin K Substitution die PT nicht, gibt die zusätzliche

Bestimmung der Gerinnungsfaktoren II und V Aufschluss darüber, ob eine globale Einschränkung der Lebersyntheseleistung vorliegt.

#### 4.3. Unmittelbar durchzuführende Differentialdiagnostik

##### EMPFEHLUNG 5

**Im primären diagnostischen Block sollen akut lebensbedrohliche und unmittelbar behandlungsbedürftige Erkrankungen abgeklärt werden.**

*Starker Konsens*

##### EMPFEHLUNG 6

**Der Befund des Neugeborenencreenings soll eingeholt werden.**

*Starker Konsens*

#### Kommentar

Obwohl die Zahl der unterschiedlichen Krankheitsursachen sehr umfangreich ist, liegen der Mehrzahl der Fälle der neonatalen Cholestasen nur eine übersichtliche Anzahl unterschiedlicher Krankheiten zugrunde (siehe Tabelle 3). Unter den verschiedenen Ätiologien, die eine neonatale Cholestase verursachen, ist die Gallengangatresie (GGA) mit etwa 20-41% die häufigste Ursache weltweit<sup>26-33</sup>. Kinder mit einer GGA erscheinen in den ersten Lebenswochen gesund und entwickeln sich altersentsprechend. Demgegenüber können cholestatische Neugeborene, die z.B. an einer Galaktosämie oder einer schwangerschaftsassozierten alloimmunen Hepatopathie (GALD, „gestational alloimmune liver disease“) leiden, einen perakuten Sepsis-ähnlichen Krankheitsverlauf aufweisen.

Generell ist eine rasche und rational-strukturierte Diagnostik erforderlich, da es unter der Vielzahl der Entitäten Erkrankungen gibt, die nur bei schneller Einleitung einer spezifischen Therapie effektiv zu behandeln sind. Daher sind die in der ersten Stufe erwähnten Untersuchungen nicht konsekutiv, sondern simultan zu veranlassen.

Die Anamnese der prä- und perinatalen Entwicklung kann bereits erste Anhaltspunkte liefern (Tabelle 4). Hinweise auf genetisch bedingte Erkrankungen kann auch die Familienanamnese geben; sowohl bei primär die Leber betreffenden als auch bei primär extrahepatischen Störungen mit konsekutiver Leberbeteiligung.

Immer sollte an eine mütterliche und/oder neonatale Infektion (z.B. CMV, HSV, Harnwegsinfektion, Sepsis) gedacht werden. Gleiches gilt für Medikamenten- und/ oder Drogenexposition von Mutter oder Neugeborenem.

Ein systematisches Abfragen (von Änderungen) der Haut- (Ikterus), der Stuhl- (acholisch) und der Urinfarbe (gelb oder dunkel) liefert wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer obstruktiven Cholestase, namentlich der GGA. Die Diagnose einer GGA darf nicht verzögert werden, da die chirurgische Therapie (Hepatoportoenterostomie nach Kasai) noch vor dem 60., ggf. sogar vor dem 30. Lebenstag mit einer deutlich besseren Prognose einhergeht<sup>13,20,26,34-38</sup>.

Die Tabelle 5 fasst klinische Merkmale zusammen, welche richtungsweisend für eine zugrundeliegende Erkrankung mit cholestatischer Symptomatik sein können. In jedem Fall muss bei Aufkommen des Verdachtes einer neonatalen Cholestase eine wiederholte Inspektion des Stuhls, in der Regel durch die Eltern, erfolgen. In diesem Zusammenhang spielt auch die Hebamme im Rahmen der postnatalen Versorgung eine wesentliche Rolle. Bei verdächtiger Stuhl- und/oder Urinfarbe muss eine Vorstellung mit Durchführung einer Stuhlvisite bei einer Ärztin oder einem Arzt für Kinder- und Jugendmedizin erfolgen. Wiederholt depigmentierter bzw. acholischer Stuhl deutet auf eine Cholestase bei einem (extrahepatischen) Obstruktionsprozess der

Gallenwege hin, wie man ihn z.B. bei der GGA, dem Syndrom der eingedickten Galle oder einer Choledochuszyste finden kann.

In Tabelle 6 sind Parameter aufgelistet, welche im ersten Block der Stufendiagnostik durchgeführt werden sollten. Immer sollte das Ergebnis des Neugeborenencreenings angefordert und beurteilt werden, da hiermit eine Hypothyreose, eine klassische Galaktosämie, eine hepatorenale Tyrosinämie und eine zystische Fibrose (CF) frühzeitig erfasst werden können<sup>39</sup>. Unabhängig von dem Ergebnis des Neugeborenencreenings sollten anamnestische und klinische Symptome, wie z.B. ein verzögerter Mekoniumabgang als Hinweis für das Vorliegen einer CF bewertet werden. Ursächliche Stoffwechselerkrankungen, die mit einer neonatalen Cholestase einhergehen können und im Neugeborenencreening nicht auffallen, werden u.a. durch Bestimmung der Aminosäuren im Plasma, der organischen Säuren im Urin und des Acylcarnitinprofils (Trockenblutkarte) erfasst. Einige Stoffwechselerkrankungen wie der Morbus Niemann Pick Typ C, die zerebrotendinöse Xanthomatose und die Citrin-Defizienz (Citrullinämie Typ II, meist Patienten asiatischer Abstammung) können sich zum Teil unter dem Bild einer neonatalen Cholestase präsentieren. Die weiterführende differentialdiagnostische Spezialdiagnostik sollte in Absprache mit einer oder einem in der pädiatrischen Stoffwechselmedizin versierten Ärztin oder Arzt für Kinder- und Jugendmedizin erfolgen. Im Einzelfall kann es schwierig sein, einen  $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel und das Alagille Syndrom von einer GGA abzugrenzen, da bei beiden Erkrankungen auch eine hypo- bzw. depigmentierte Stuhlfarbe auftreten kann. Die Bestimmung und die Rolle von Biomarkern in der Differentialdiagnostik der neonatalen Cholestase wie z.B. die der Matrix Metalloproteinase-7 (MMP7)<sup>40</sup> oder des Zytokin Interleukin-33<sup>41</sup> sind bisher weder ausreichend noch prospektiv evaluiert, darüber hinaus stehen diese Biomarker für die klinische Diagnostik bisher auch nicht zur Verfügung.

**Tabelle 3** Häufigkeit der Ursachen einer neonatalen Cholestase in westlichen Industrienationen<sup>26,33,36,37</sup>.

Diagnose	Anteil in %
GGA	20-41%
Idiopathische neonatale Hepatitis	15-24%
Familiäre Cholestase Syndrome (Alagille Syndrom, PFIC)	7-12%
$\alpha$ 1-Antitrypsinmangel	3-10%
Infektionen (bakteriell/viral)	1-9%
Metabolisch/endokrine Ursachen	2-23%
Frühgeburtlichkeit (assoziiert mit längerfristiger parenteraler Ernährung)	10-20%

**Tabelle 4** Anhaltspunkte in der Anamnese für die Ursache einer neonatalen Cholestase<sup>5,33,38,42</sup>.

Anamnese	Differentialdiagnostische Überlegungen
Mütterliche Infektionen	Herpes simplex (HSV I/ II), Toxoplasmose, CMV
Eltern oder Geschwisterkind mit neonataler Cholestase	Zystische Fibrose $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel Progressive familiäre intrahepatische Cholestasen Alagille Syndrom Gestational Alloimmune Liver Disease u.a.
frühere Fehlgeburten	Gestational Alloimmune Liver Disease
Schwangerschaftsikterus	Progressive familiäre intrahepatische Cholestasen mitochondriale Erkrankungen
Akute Schwangerschaftsfettleber	Neonataler Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A-Dehydrogenase (LCHAD) Mangel
Konsanguinität	Erhöhte Wahrscheinlichkeit von autosomal-rezessiven Erkrankungen

**Tabelle 5** Klinische Befunde, die für eine zugrundeliegende Erkrankung mit einem cholestatischen Krankheitsbild richtungsweisend sind.

Klinische Befunde	Differentialdiagnose
Dysmorphie Stigmata	Alagille Syndrom: Balkonstirn, breite Nasenwurzel, dreieckige Gesichtsform und tiefsitzende Augen, Embryotoxon posterior, Schmetterlingswirbel; Trisomie 21: Epikanthus, Makroglossie, 4-Finger Furche, Sandalenfurche; u.a.
Herzgeräusch	Angeborene Herzvitien (ASD, VSD, Pulmonalstenose) bei Alagille Syndrom (85-97%) <sup>27,28</sup> und bei syndromaler GGA (50%) <sup>29</sup>
Hepato- und/oder Splenomegalie	GGA, M. Gaucher, M. Niemann Pick Typ C, Mitochondriopathie, kongestiv bei Rechtsherzversagen
Hörverlust	PFIC I <sup>30</sup> , Mitochondriopathien
Sehverlust	Septo-optische Dysplasie, Neugeboreneninfektion (CMV, Toxoplasmose), Mitochondriopathie
Hypoplastisches Genital	Panhypopituitarismus



**Tabelle 6** Stufendiagnostik bei neonataler Cholestase

<b>Laborchemische Parameter</b>	<b>Differentialdiagnostische Überlegungen</b>
<b><i>Umgehend</i></b>	
AST, ALT, gGT	Ausmaß der Leberzellschädigung
Albumin, Quick/INR, PTT	Störung der Lebersynthesefunktion, Hinweis auf einen Vitamin K Mangel
Blutgasanalyse, Glukose, Laktat, Blutbild, CRP, Ferritin, HSV/CMV-PCR, Blutkultur, Urinstatus, Urinkultur	Konnatale Infektionen, Harnwegsinfektion, GALD <sup>31</sup>
Ammoniak	Harnstoffzyklusdefekt
<b><i>Am Folgetag</i></b>	
<i>Stoffwechselbasisdiagnostik</i> Neugeborenenenscreening (Abnahme bzw. Einholen des Ergebnisses), Aminosäuren im Plasma, organische Säuren im Urin, Acylcarnitinprofil, LDL, HDL, Triglyceride  Weiterführende Stoffwechseldiagnostik (z.B.): Gallensäuren(-Profil) (GS-Synthesestörung), CDG-Elektrophorese, überlange Fettsäuren, Plasmalogene, Pristansäure, Phytansäure, Cholestanol	Galaktosämie, Tyrosinämie Typ I, Harnstoffzyklusdefekte, Langketten-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD)-Mangel, sehr langkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel, Mitochondriopathie <sup>32,43</sup> , Erkrankungen aus dem Zellweger Spektrum <sup>21,44</sup> , neonataler Lupus <sup>45</sup> , CDG <sup>46-49</sup> , LALD <sup>50</sup> , Microvillus Inclusion Disease <sup>51</sup> , Organoazidurien, zerebrotendinöse Xanthomatose <sup>52</sup> , Citrullinämie Typ II
<i>Endokrinologische Basisdiagnostik</i> Cortisol basal (nüchtern), fT4, TSH	Hypothyreose, Panhypopituitarismus, septooptische Dysplasie
Quick/INR, PTT, Faktor II und Faktor V	Ausschluss globale Lebersynthesestörung

#### 4.4. Sonographie

##### EMPFEHLUNG 7

**Bei neonataler Cholestase soll eine Sonographie der Leber und der Gallenwege beim nüchternen Patient frühzeitig erfolgen, um anatomische und/oder vaskuläre Ursachen zu erkennen.**

*Starker Konsens*

##### Kommentar

Bei einer neonatalen Cholestase wird die Leber sonographisch in standardisierten Schnittebenen untersucht<sup>53</sup> und sowohl ihre Größe, Form, Oberfläche und Binnenstruktur als auch die tubulären Strukturen (Gefäße und Gallenwege) beurteilt.

Die Untersuchung wird mit Konvexsonden (zur Übersicht) und zur hochauflösenden Darstellung mit entsprechenden hochauflösenden Linearsonden (>9 MHz) durchgeführt. Neben der Untersuchung im B-Mode sollte immer eine farbkodierte Dopplersonographie erfolgen.

Die Untersuchung sollte beim nüchternen Kind erfolgen, wobei in der Literatur Nüchternzeiten zwischen 4 bis 6 Stunden gefordert werden<sup>54</sup>.

Diese Forderung nach Nüchternheit sollte die sonographische Untersuchung aber nicht verzögern, ggf. ist eine durch Nüchternheit optimierte Beurteilung der Gallenblase und deren postprandiale Entleerung in einer weiteren Untersuchung zu veranlassen.

Sonographisch ist so eine rasche und sichere Bildgebung von Lebergröße und -parenchymstruktur und damit eine Beurteilung hinsichtlich des Vorliegens einer Leberfibrose/-zirrhose, einer Speichererkrankung und/oder fokaler Läsionen möglich. Im Bereich der intra- und extrahepatischen Gallenwege können Zysten, Konkrement und/oder Gallenblasensludge meist sicher diagnostiziert werden.

Des Weiteren gehört zu einer vollständigen sonographischen Beurteilung auch die Darstellung extrahepatischer Strukturen, insbesondere die Darstellung der Milz (z.B. Splenomegalie, Asplenie, Polysplenie) und des Pankreas, der Ausschluss von Aszites und die Darstellung extrahepatischer vaskulärer Auffälligkeiten (z.B. Aplasie der Vena cava inferior, portosystemische Shunts, präduodenale Lage der Pfortader).

Übergeordnete anatomische Lagevarianten wie Lateralisationsstörungen und Heterotaxie sind ebenfalls sonographisch zu diagnostizieren<sup>55</sup>.

Der (sichere) Ausschluss einer GGA ist mit der Sonographie alleine nicht möglich. Es gibt jedoch einige sonographische Zeichen unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität, die bei einer GGA gefunden werden können. Der Nachweis einer Gallenblase schließt eine GGA nicht aus, umgekehrt beweist das Fehlen einer Gallenblase die GGA nicht. Hinweisend auf eine GGA sind beim nüchternen Säugling eine fehlende oder kleine, manchmal auch atypisch gelegene Gallenblase, eine unregelmäßig konfigurierte Gallenblasenwand und eine unzureichende Kontraktilität der Gallenblase (postprandial fehlende oder minimale Veränderung der Gallenblasengröße durch fehlende Kontraktion)<sup>56-59</sup>.

Als ein möglicher Fallstrick ist bei einer GGA auf das „Pseudo-Gallbladder Sign“ hinzuweisen<sup>60</sup>, welches einer flüssigkeitsgefüllten Struktur im Bereich des Gallenblasenbetts entspricht und eine Länge  $\leq 1,5$  cm (entsprechend des maximal messbaren Lumens) aufweisen kann. Diese Struktur kann fälschlicherweise als normale Gallenblase gewertet und damit die Diagnose GGA verzögert oder verhindert werden. Das „Pseudo-Gallbladder Sign“ lässt sich durch die im Gegensatz zur normalen Gallenblase fehlende Wandschichtung „sicher“ identifizieren.

Ein weiteres mit GGA assoziiertes sonographisches Zeichen stellt das triangular cord sign (TCS) dar<sup>61,62</sup>, hierbei handelt es sich um ein (kegelförmiges) echoreiches fibrotisches Areal kranial der Pfortaderbifurkation<sup>62,63</sup>. Unter den sonographischen Kriterien einer GGA weist das TCS mit 96-100% eine sehr hohe Spezifität auf<sup>54,57</sup>. In einer Studie wurde gefunden, dass die Kombination der Kriterien TCS,

Gallenblasenlänge und fehlender Gallenblasenkontraktilität bzgl. der Fragestellung einer GGA mit einem positiven und auch negativen prädiktiven Wert von fast 100% assoziiert ist<sup>64</sup>. Ob dieses global für alle Kollektive gilt, ist nicht überprüft. Darüber hinaus konnte eine Arbeitsgruppe zeigen, dass die sonographische Darstellung eines TCS nach HPE mit einem fehlenden bzw. unzureichendem Erfolg der HPE assoziiert ist<sup>65</sup>. Allerdings scheint das TCS – auch in der Erfahrung der Leitliniengruppe – zum Zeitpunkt der Diagnose einer GGA in europäischen Kollektiven im Gegensatz zu asiatischen insgesamt seltener nachweisbar zu sein; entsprechende Studien fehlen.

Als weiteres sonographisches Zeichen der GGA dient das sogenannte „porta hepatis microcyst“ Zeichen, welches den Nachweis von Zysten mit weniger als 5 mm Durchmesser beschreibt und insbesondere beim Zusammentreffen mit weiteren sonographischen Kriterien bei der Abklärung hilfreich sein kann<sup>66</sup>.

Publizierte Daten, die einen Nutzen der Scherwellenelastographie<sup>67-69</sup> im differentialdiagnostischen Algorithmus der neonatalen Cholestase beschreiben, lassen sich zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund der fehlenden Standardisierung herstellerabhängiger Messmethoden und aufgrund der hohen Untersucherabhängigkeit nicht auf den klinischen Alltag übertragen.

#### 4.5. Weiterführende Diagnostik

##### **EMPFEHLUNG 8**

**Die weitergehenden Untersuchungen sollen in Absprache mit einer Gastroenterologin oder einem Gastroenterologen für Kinder und Jugendliche festgelegt werden.**

*Starker Konsens*

## EMPFEHLUNG 9

**Kann ein Gallefluss in den Darm nicht eindeutig nachgewiesen werden, soll zeitnah eine Visualisierung der Gallenwege erfolgen.**

*Starker Konsens*

### Kommentar

Nach dem Ausschluss lebensbedrohlicher und unmittelbar behandelbarer Erkrankungen sollte ein/e Gastroenterologin/Gastroenterologe für Kinder und Jugendliche in die weitere (diagnostische) Planung einbezogen werden. Insbesondere ist zu diesem Zeitpunkt aufgrund der klinischen Symptomatik und der Laborparameter zu entscheiden, ob eine obstruktive Cholestase (entfärbter Stuhlgang) mit der Notwendigkeit einer unmittelbaren Visualisierung der Gallenwege oder eine nicht obstruktive Cholestase besteht, bei der ggf. zunächst eine Leberbiopsie indiziert ist. Die Leberbiopsie besitzt u.a. deshalb einen hohen Stellenwert in der diagnostischen Abklärung der neonatalen Cholestase, da sie andere Hepatopathien von der GGA abzugrenzen vermag<sup>70</sup>. Mit einer Präzision von 97% gilt sie als die zuverlässigste diagnostische Maßnahme, um zwischen idiopathischer neonataler Hepatitis und GGA zu unterscheiden<sup>71</sup>. Unter Anwendung standardisierter Befundungsverfahren ergibt sich ein positiv prädiktiver Wert hinsichtlich GGA von ca. 90%<sup>72</sup>. Unter Einbeziehung anderer, auch klinischer Merkmale mittels Multivariat-Analyse bleiben fünf histologische Zeichen, die mit einer hohen relativen Chance (Odds-Ratio) auf eine GGA hinweisen: Gallepfropfe in Gallegängen und -ductuli, portales Stromaödem, fehlende Gallenganghypoplasie, fehlende bzw. wenige Riesenzellformationen und fehlende bzw. wenig extramedulläre Hämatopoese<sup>73</sup>. Allerdings sind alle diese Parameter ausschließlich Symptome einer distalen Obstruktion der Gallenwege und somit zwar statistisch auf eine GGA hinweisend („prädiktiv“), aber

keinesfalls hinreichend in der Differenzierung anderer diesbezüglicher Ursachen (z.B. Syndrom der eingedickten Galle).

Darüber hinaus lässt sich das Ausmaß der Fibrose bestimmen, was möglicherweise als prädiktiver Faktor der Prognose nach HPE dienen könnte<sup>74-76</sup>.

Die Komplikationsrate der Sonographie-gestützten perkutanen Leberbiopsie ist mit knapp 2% relativ gering<sup>77</sup>.

Aufgrund der Dynamik des cholestatischen Schädigungsverlaufs gelingt eine histologische Differenzierung meist erst nach 4-6 Lebenswochen hinreichend sicher. Wenn aus spezifischen klinischen Gründen eine Biopsie vor dem Alter von 4 Lebenswochen durchgeführt wird, ist evtl. eine Wiederholung der Biopsie notwendig<sup>70</sup>.

Die apparativen Untersuchungen der neonatalen Cholestase dienen der Darstellung der intra- und extrahepatischen Anteile der Gallenwege bzw. dem Nachweis von biliärem Abfluss in das Duodenum. In die diagnostische Planung ist eine Radiologin oder ein Radiologe mit Erfahrung in der Beurteilung kinderradiologischer Fragestellungen einzubeziehen.

Insbesondere bei Verdacht auf eine GGA ist die Darstellung der extrahepatischen Gallenwege vordringlich und eine zeitliche Verzögerung muss vermieden werden. Prinzipiell stehen dafür das intraoperative Cholangiogramm, die endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP), die

Magnetresonanzcholangiopankreatikographie (MRCP) und - als indirekte Methode - die hepatobiliäre Sequenzszintigraphie (HBSS) zur Verfügung.

Der Goldstandard in der Beurteilung der anatomischen Integrität der Gallengänge und des Galleabflusses ist die direkte Visualisation der Gallengänge, meist durch das intraoperative Cholangiogramm, dem bei entsprechendem Befund in gleicher Sitzung direkt die Durchführung einer Hepatoportoenterostomie nach Kasai angeschlossen werden sollte.

Die ERCP, mit einem dem Patienten entsprechend dimensionierten Duodenoskop, besitzt ebenfalls eine sehr hohe Aussagekraft mit einem hohen positiven und negativen prädiktiven Wert bezüglich einer GGA

(Sensitivität 86-100%, Spezifität 87-94%). So ließ sich in einer retrospektiven Studie zeigen, dass mittels ERCP bei 20% cholestatischer junger Säuglinge eine GGA mit so großer Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, dass keine weitere intraoperative Diagnostik mehr notwendig war<sup>78</sup>. Als nachteilig ist die relativ hohe Invasivität (Narkose) und begrenzte Verfügbarkeit zu sehen<sup>79-82</sup>.

Die MRCP<sup>83</sup> ist zwar flächendeckend verfügbar, jedoch insbesondere wegen ihrer fehlenden lokalen Auflösung bei der neonatalen Cholestase weitestgehend verzichtbar. Eine Ausnahme diesbezüglich können cystische Veränderungen des Gallenwegsystems darstellen, die sich mit der Sonographie nicht hinreichend genug abbilden lassen.

Die Visualisierung der Gallenwege und des Abflusses von injiziertem Kontrastmittel mittels perkutan transhepatischer Cholangiographie (PTC) über eine Punktion der Gallenblase ist technisch möglich. Aufgrund der begrenzten Aussagekraft besitzt diese Untersuchungstechnik heutzutage in der differentialdiagnostischen Abklärung der neonatalen Cholestase keinen Stellenwert mehr<sup>84</sup>.

Der Nachweis von Gallefluss in das Duodenum schließt eine vollständige Obstruktion der Gallenwege aus, bei zweifelsfreiem Nachweis von gefärbtem Stuhl über die 4.-6. Lebenswoche hinaus besteht somit keine Indikation für eine diagnostische direkte Visualisation des Gallenwegsystems. Bei nicht eindeutigen Befunden kann der Nachweis einer biliären Drainage auch mittels HBSS erfolgen.

Die Indikation zur HBSS ist heute bei hoher Sensitivität von 98,7%, aber niedriger Spezifität von 37-74% (auch schwere hepatozelluläre Erkrankungen können zu einem nicht-exkretorischen Tracerscan führen) abhängig von den klinischen und laborchemischen Befunden zu stellen<sup>85</sup>. Der Befund einer nachweisbaren intestinalen Galleexkretion in der HBSS schließt eine GGA und die Notwendigkeit einer Laparotomie zum Zweck einer direkten Portographie zwar aus, der fehlende Abfluss beweist eine GGA aber nicht. Dementsprechend besteht die Gefahr einer zu hohen Rate an letztlich unnötigen chirurgischen Interventionen, wenn zur Stellung der

OP-Indikation alleine die HBSS herangezogen würde, zumal ein Sensitivitätsvorteil gegenüber einer Stuhlfarbbeurteilung nicht nachgewiesen ist.

#### **4.6. Molekulargenetische Diagnostik**

##### **EMPFEHLUNG 10**

**Molekulargenetische Diagnostik kann schon früh unterstützend im Rahmen der differentialdiagnostischen Abklärung der neonatalen Cholestase eingesetzt werden.**

*Starker Konsens*

##### **Kommentar**

Die Möglichkeit der schnellen und kompletten Sequenzierung<sup>86</sup> des menschlichen Exoms und die sich daran anschließende bioinformatische Identifizierung potentiell pathogener Genveränderungen hat die Möglichkeiten der molekulargenetischen Diagnostik deutlich verbessert. Molekulargenetische Diagnostik wird daher zunehmend nicht mehr nur zur Bestätigung einer bereits gestellten Diagnose verwendet, sondern kann – auch im Fall der neonatalen Cholestase – frühzeitig differentialdiagnostisch eingesetzt werden<sup>87-94</sup>. In der Erfahrung der Leitliniengruppenmitglieder ersetzt die molekulargenetische Diagnostik aber in keinem Fall die sorgfältige differentialdiagnostische Abklärung der neonatalen Cholestase wie sie in dieser Leitlinie beschrieben wird, letztere ist vielmehr die Voraussetzung für die korrekte Interpretation der erhobenen molekulargenetischen Befunde.



## 4.7. Screening

### EMPFEHLUNG 11

**Zur Früherkennung einer Gallengangatresie soll ein Screening mit einer Stuhlfarbkarte erfolgen.**

*Starker Konsens*

### Kommentar

Für die Prognose der GGA, der häufigsten ursächlichen Erkrankung der neonatalen Cholestase, kommt einer frühen Diagnose und rechtzeitigen Hepatoportoenterostomie nach Kasai eine enorme Bedeutung zu. Eine zeitgerechte OP vor dem 60. Lebenstag erfolgt einer niederländischen Studie zufolge nur in 56% der Fälle<sup>95</sup>.

Bei der Abklärung einer obstruktiven Cholestase gilt der Nachweis acholischer, entfärbter Stühle als zuverlässiges klinisches Zeichen mit einer Sensitivität von 95%<sup>96</sup>. Das korrekte Erkennen eines entfärbten Stuhls ohne Stuhlfarbkarte gelingt aber sowohl Eltern als auch Gesundheitspersonal in lediglich ca. 2/3 der Fälle<sup>95,97</sup>. In der o.a. holländischen Studie konnte dieser Anteil mittels Stuhlfarbkarte auf rund 90% gesteigert werden<sup>95</sup>. Dies unterstreicht den Bedarf für ein entsprechendes Screening mittels einer standardisierten Stuhlfarbkarte<sup>98</sup>. Screeningprogramme mittels Stuhlfarbkarte wurden bereits seit Ende des letzten Jahrtausends in verschiedenen asiatischen Ländern eingeführt<sup>99</sup>. Seit 2004 erfolgt ein landesweites Screening bei allen Neugeborenen in Taiwan<sup>100</sup> und seit 2009 gibt es in der Schweiz ähnliche Bestrebungen<sup>101</sup>. In einer retrospektiven taiwanesischen Studie zeigten die Autoren, dass durch die Etablierung eines Massenscreenings mittels Stuhlfarbkarte das Alter bei der Hepatoportoenterostomie nach Kasai signifikant von 58 auf 6 Tage abgesenkt werden konnte<sup>102</sup>. In der Folge kam es zu einem Anstieg des Ikterus-freien 5-Jahres Überlebens mit der eigenen Leber von 27% auf 64%<sup>100</sup> und des gesamten 5-Jahres-Überlebens von 56% auf 89%<sup>103</sup>.

Modellrechnungen in den USA konnten darüber hinaus zeigen, dass eine frühzeitige Kasai-OP kosteneffizient ist<sup>104</sup>. Durch eine Hepatopartoenterostomie nach Kasai vor dem Alter von 46 Lebenstagen könnten nach einer Hochrechnung 6% aller Lebertransplantationen vermieden werden.

Aufgrund dieser Vorteile eines solchen Screenings mittels Stuhlfarbkarte wurde durch die GPGE im Jahr 2006 ein vergleichbares Screening beim Gemeinsamen Bundesausschuss beantragt.

Diesem Antrag folgte der Gemeinsame Bundesausschuss nur bedingt. In der Kinderrichtlinie vom 16.03.2016 wurde festgelegt, dass im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen U2, U3 und U4 eine Abfrage der Stuhlfarbe durch die Ärztin oder den Arzt anhand einer Farbtafel erfolgen soll<sup>105</sup>.

Daten, die die Effektivität dieser Art des Screenings belegen, gibt es jedoch nicht. Im Gegenteil belegte eine frühe japanische Pilotstudie aus Japan bereits 1994, dass im Falle einer GGA das Abfragen der Stuhlfarbe alleine bei einer Vorsorgeuntersuchung nicht zu einer früheren Durchführung einer HPE führt<sup>99</sup>. Auf diese Weise ist ein sicheres Wahrnehmen und Reagieren auf acholische Stühle vor der U3 nicht möglich. Weiterhin besteht eine große zeitliche Lücke bis zur nächsten ärztlichen Vorsorgeuntersuchung, der U4.

Um das Potential eines Stuhlfarbkartenscreenings auszuschöpfen, sollte es daher als „home-based-screening“ in einem strukturierten Programm erfolgen<sup>106</sup> und sich bis zur U4 erstrecken, um späte Manifestationen einer GGA nicht zu übersehen.

Bei der Implementierung eines Stuhlfarbkartenscreenings sollten neben den Sorgeberechtigten und Ärztinnen und Ärzten auch Hebammen einbezogen werden.

Studien zur digitalen Interpretation der Stuhlfarbe bzw. des Bilirubingehalts des Stuhls mit Smartphone Apps zeigen vielversprechende Ergebnisse<sup>107-109</sup>, bedürfen jedoch noch weiterer Bestätigung.

Laborchemische Screeningprogramme mit der Bestimmung von gesamtem und direktem (konjugiertem) Bilirubin sind ebenfalls beschrieben. Eine

Studie Mitte der 90er Jahre des letzten Jahrtausends mit gut 30.000 und eine aktuelle Studie mit fast 125.000 gescreenten Neugeborenen zeigten beide für die Diagnose einer Gallengangatresie eine Sensitivität von 100%<sup>110,111</sup>. In der aktuellen Studie, die bei einem positiven Screeningergebnis innerhalb der ersten 60 Lebensstunden eine erneute Bestimmung des direkten Bilirubins im Alter von 14 Tagen durchführte, zeigte sich darüber hinaus ein negativ-prädiktiver Wert von ebenfalls 100% und ein positiv-prädiktiver Wert von 5,9%; das mittlere Alter bei Durchführung der HPE sank so auf 36 Tage<sup>111</sup>.

## 5. Therapie

Gegenstand dieses Kapitels sind die konservativen und die operativen oder interventionellen Behandlungsmöglichkeiten der neonatalen Cholestase unter besonderer Berücksichtigung der Gallengangatresie. Darüber hinaus wird in dieser Leitlinie ganz bewusst nur auf einige spezifische therapeutische Aspekte eingegangen.

Die spezifische Behandlung der, der neonatalen Cholestase zugrundeliegenden Erkrankungen ist nicht Gegenstand dieser Leitlinie, diese sollte durch Ärztinnen oder Ärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit einer für die Diagnose adäquaten Qualifikation erfolgen.

### 5.1. Ernährungstherapie

#### **EMPFEHLUNG 12**

**Bei Patienten mit einer neonatalen Cholestase sollen frühzeitig eine Ernährungsberatung und -therapie durchgeführt werden.**

*Starker Konsens*

### **EMPFEHLUNG 13**

**Es soll eine regelmäßige klinische und laborchemische Evaluation des Ernährungsstatus erfolgen.**

*Starker Konsens*

### **EMPFEHLUNG 14**

**Bei mangelndem Gedeihen soll sowohl eine enterale Ernährung via Sonde als auch eine (teil-) parenterale Ernährung erwogen werden.**

*Starker Konsens*

### **Kommentar**

Ziel der Ernährungstherapie von Kindern mit einer neonatalen Cholestase ist ein guter Ernährungszustand, da ein reduzierter Ernährungszustand die Prognose von Kindern mit chronischer Cholestase verschlechtert<sup>112-114</sup>.

Der Ernährungszustand von Kindern mit einer Cholestase muss daher regelmäßig evaluiert werden<sup>115,116</sup>.

Die Energiezufuhr soll für Säuglinge mit einer Cholestase bei ca. 120-150 kcal pro Kilogramm Ist-Körpergewicht liegen<sup>117</sup> (das entspricht 130-160% der D-A-CH-Referenzwerte). Die gestörte Gallefluss-abhängige Mizellenbildung führt zur Reduktion der Resorption langkettiger Fettsäuren mit den Folgen einer negativen Energiebilanz und abdominalen Beschwerden. Um dies zu vermeiden, erfolgt schrittweise ein Austausch von Triglyceriden langkettiger Fettsäuren (LCT) durch Triglyceride mittelkettiger Fettsäuren (MCT)<sup>118</sup>. Die Deckung des Bedarfes an essentiellen Fettsäuren durch Einsatz linol- oder linolensäurereicher Pflanzenöle muss weiterhin gewährleistet werden.

Bei gestillten Säuglingen kann Muttermilch mit MCT angereichert oder bei Formula-ernährten Säuglingen eine entsprechende kalorienreiche und MCT-angereicherte Säuglingsmilchnahrung gefüttert werden.

Abhängig vom klinischen Zustand muss die Nahrung ggf. flüssigkeitsbilanziert oder eiweißreduziert sein. Bei Nahrungsintervallen und -zusammensetzung muss das erhöhte Risiko von Hypoglykämien bei leberkranken Säuglingen beachtet werden. Bei unzureichender oraler Trinkmenge ist frühzeitig die Anlage einer nasogastralen Sonde zur additiven Nahrungszufuhr indiziert<sup>119,120</sup>. Bei längerfristig zu erwartender Sondenabhängigkeit kann die Anlage einer Gastrostomie sinnvoll sein. In jedem Fall ist die enterale Ernährung einer parenteralen Ernährung vorzuziehen, im Einzelfall kann bei Fortbestehen einer Gedeihstörung trotz optimierter enteraler Therapie eine teilparenterale Ernährung sinnvoll sein<sup>121</sup>.

Bei einer chronischen Cholestase liegt eine Malabsorption der fettlöslichen Vitamine A, E, D und K vor. Es muss daher regelmässig überprüft werden, ob ein Mangel dieser Vitamine vorliegt, und bei dem Nachweis eines Mangels muss eine entsprechende orale Substitution durchgeführt werden<sup>122</sup>.

## 5.2. Ursodeoxycholsäure (UDCA)

### EMPFEHLUNG 15

**Patienten mit einer neonatalen Cholestase können mit Ursodeoxycholsäure behandelt werden.**

*Starker Konsens*

## **EMPFEHLUNG 16**

**Patienten mit einer CF sollten mit Ursodeoxycholsäure behandelt werden.**

*Starker Konsens*

### **Kommentar**

Ursodeoxycholsäure (UDCA) ist eine hydrophile Gallensäure, die häufig zur Behandlung verschiedener cholestatischer Erkrankungen eingesetzt wird<sup>123</sup>.

In einer aktuellen Umfrage gaben z.B. alle 19 befragten europäischen Zentren (inklusive Türkei und Israel) an, Kinder mit einer GGA nach erfolgter Hepatoportoenterostomie nach Kasai mit UDCA zu behandeln<sup>124</sup>.

Die Wirkung von UDCA wird auf drei Mechanismen zurückgeführt, den Schutz von Cholangiozyten gegenüber der Zytotoxizität hydrophober Gallensäuren, die Stimulation der hepatobiliären Sekretion und den Schutz der Hepatozyten gegenüber Gallensäure induzierter Apoptose<sup>123</sup>.

Für viele cholestatische Erkrankungen ist ein positiver Effekt von UDCA hinsichtlich einer Besserung der Laborparameter beschrieben, so senkt UDCA in einer aktuellen retrospektiven Studie das konjugierte Bilirubin von Patienten mit einer neonatalen Cholestase signifikant stärker als Phenobarbital<sup>125</sup>. Und auch bei Patienten mit Gallengangatresie nach erfolgreicher Hepatoportoenterostomie konnte gezeigt werden, dass die Gabe von UDCA einen Teil der Laborparameter (Transaminasen, gGT) signifikant verbessert<sup>126</sup>.

Ein über die Besserung der Laborparameter hinausgehender signifikanter Effekt der Gabe von UDCA auf klinische Parameter wurde bisher im Kindes- und Jugendalter nur für die zystische Fibrose gezeigt (Verschlechterung des Shwachman-Kulczycki Scores in der Gruppe, die kein UDCA erhalten hatte) und im Erwachsenenalter für die primär biliäre Zirrhose (Verlängerung des Überlebens und des transplantatfreien

Überlebens bei Patienten, die länger als vier Jahre UDCA erhalten hatten) nachgewiesen<sup>127,128</sup>.

Trotz bisher fehlender Evidenz für einen Einfluss der Gabe von UDCA auf das Überleben von Patienten mit einer neonatalen Cholestase, überwiegen nach Meinung der Mitglieder der Leitliniengruppe die (möglichen) positiven Effekte bei einem sehr günstigen Nebenwirkungsprofil.

Gallensäuresynthesedefekte, die eine seltene Ursache einer neonatalen Cholestase darstellen, können durch die Substitution primärer Gallensäuren gut behandelbar sein, dies ist sowohl für die Gabe von Cholsäure als auch für die Gabe von Chenodeoxycholsäure gezeigt worden<sup>21,129-131</sup>.

### 5.3. Juckreiz

#### EMPFEHLUNG 17

**Patienten mit einer neonatalen Cholestase, die unter Juckreiz leiden, sollten neben nichtmedikamentösen Therapieansätzen eine stufenweise zu eskalierende medikamentöse Therapie erhalten.**

*Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 18

**Der Therapieerfolg soll überwacht werden, z.B. mittels eines Scores, der den Juckreiz quantifiziert.**

*Starker Konsens*

### **EMPFEHLUNG 19**

**Medikamente ohne Wirksamkeit auf die Ausprägung des Juckreizes sollen wieder abgesetzt werden.**

*Starker Konsens*

### **EMPFEHLUNG 20**

**Bei Patienten mit therapierefraktärem Juckreiz sollten auch chirurgische Therapien individuell erwogen und angeboten werden.**

*Starker Konsens*

### **Kommentar**

Viele Kinder und Jugendliche mit einer cholestatischen Lebererkrankung, insbesondere Patienten mit einem Alagille Syndrom und einer PFIC Typ I oder II leiden häufig an einem schwer therapierbaren Juckreiz, der sich meist aber erst jenseits der Neonatalzeit klinisch manifestiert<sup>129,132</sup>. Neben nichtmedikamentösen Therapieansätzen (bedeckende Kleidung, kurze Nägel, kühlere Umgebung, rückfettende Hautcreme) hat sich in der Praxis eine stufenweise eskalierende medikamentöse Therapie bewährt. Die medikamentöse Therapie der ersten Wahl bei Juckreiz ist die Gabe von UDCA und Rifampicin. Letzteres induziert Leberenzyme, die den Abbau pruritogener Substanzen sowie die Hydroxylierung und konsekutive renale Ausscheidung von Gallensäuren fördern<sup>133</sup>. Die Gabe von Antihistaminika erfolgt ebenfalls häufig, hat aber bei Cholestase keinen direkten antipruritogenen Effekt, sondern hilft vor allem bei abendlicher Gabe aufgrund seiner sedierenden Wirkung. Weitere Therapiemöglichkeiten bei bestehendem Juckreiz ist die Gabe von Colestyramin, eines Gallensäure-Resin, welches die Aufnahme von Gallensäuren im terminalen Ileum



verhindert, oder von Naltrexon, welches Opioidrezeptoren antagonisiert, die bei einer Cholestase hochreguliert sind<sup>132,134</sup>. Für die Gabe von Sertralin, einem Serotoninwiederaufnahmehemmer, für den eine juckreizhemmende Wirkung bei der primär biliären Zirrhose beschrieben ist, gibt es im Säuglingsalter aus Sicht der Leitliniengruppe keine ausreichende Erfahrung<sup>135</sup>. Die nichtmedikamentöse und medikamentöse Therapie des Juckreizes sollte überwacht werden, z.B. mit Hilfe eines quantifizierenden Scores<sup>133,136</sup>. Ist der Juckreiz therapierefraktär und führt zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität, z.B. in Bezug auf den Schlaf, den Appetit oder die kognitive Entwicklung, können invasive und/oder chirurgische Therapiemöglichkeiten indiziert sein, die den enterohepatischen Kreislauf der Gallensäuren unterbrechen, wie das Legen einer nasobiliären Sonde oder eine Gallediversionsoperation<sup>132</sup>. Ein ansonsten therapierefraktärer Juckreiz kann letztlich auch eine Indikation zur Lebertransplantation darstellen.

Ein neuartiger klinischer Ansatz in der Therapie des cholestatischen Juckreizes ist die Anwendung von ASBT-Inhibitoren (apical sodium bile acid transporter). Diese hemmen das primäre Transportprotein der Gallensäure-Wiederaufnahme im Darm und werden derzeit in klinischen Studien getestet<sup>137,138</sup>.

#### 5.4. Komplementärmedizin

##### EMPFEHLUNG 21

**Komplementärmedizinische Behandlungen können bei Patienten mit einer neonatalen Cholestase in Absprache mit einer Gastroenterologin oder einem Gastroenterologen für Kinder und Jugendliche durchgeführt werden, wenn sie den Patienten nach dem Stand der wissenschaftlichen Evidenz sicher nicht schaden.**

*Konsens*

## **Kommentar**

Den Autoren dieser Leitlinie sind keine komplementärmedizinischen Therapien bekannt, mit denen Patienten mit einer neonatalen Cholestase in Deutschland behandelt werden. Die traditionelle chinesische Medizin, die in Ostasien bei Kindern mit einer GGA postoperativ angewendet wird<sup>139-141</sup>, spielt in Europa bei dieser Indikation keine Rolle.

Auch zwei diesbezügliche informelle Umfragen der Selbsthilfegruppe „Verein leberkrankes Kind e.V.“, die erste Ende 2018 über soziale Medien innerhalb einer geschlossenen Gruppe und die zweite unter den Teilnehmern an der Jahreshauptversammlung der Selbsthilfegruppe 2019, haben keine Rückmeldungen bezüglich der Anwendung komplementärmedizinischer Therapien bei Säuglingen mit neonataler Cholestase ergeben.

## **5.5. Impfungen**

### **EMPFEHLUNG 22**

**Patienten mit einer neonatalen Cholestase sollen gemäß den gültigen nationalen Empfehlungen geimpft werden.**

*Starker Konsens*

## **Kommentar**

In der Erfahrung der Leitliniengruppenmitglieder werden Patienten mit einer neonatalen Cholestase manchmal gar nicht oder nur teilweise gemäß den nationalen Empfehlungen Deutschlands<sup>142</sup>, Österreichs<sup>143</sup> oder der Schweiz<sup>144</sup> geimpft.

Die häufigsten von Eltern angegebenen Gründe hierzu sind eigene Unsicherheit und die Unsicherheit der die Impfungen durchführenden Ärztinnen/Ärzte in Bezug auf die Verträglichkeit von Impfungen bei bestehender neonataler Cholestase.

Es gibt aber keine rationalen Gründe, Patienten mit einer neonatalen Cholestase aufgrund der Cholestase nicht gemäß den nationalen Impfempfehlungen zu impfen. Im Gegenteil profitieren insbesondere die Patienten mit einer neonatalen Cholestase, bei denen im Verlauf eine Lebertransplantation durchgeführt werden muss, von der zeitgerechten Durchführung der Impfungen.

### **5.6. Hepatoportoenterostomie (HPE) nach Kasai**

#### **EMPFEHLUNG 23**

**Patienten mit einer neonatalen Cholestase, bei denen der Verdacht auf eine Gallengangatresie besteht, sollen frühzeitig in Bezug auf die Durchführung einer Hepatoportoenterostomie nach Kasai evaluiert werden.**

*Starker Konsens*

#### **EMPFEHLUNG 24**

**Patienten mit einer Gallengangatresie sollen in einem Leberzentrum für Kinder und Jugendliche vorgestellt werden, in dem die kinderchirurgische Durchführung einer Hepatoportoenterostomie nach Kasai und die Durchführung einer Lebertransplantation (auch im Säuglingsalter) regelhaft erfolgt.**

*Starker Konsens*

#### **EMPFEHLUNG 25**

**Ergibt sich in der intraoperativ durchgeführten Cholangiographie der Hinweis auf eine Gallengangatresie, sollte eine Hepatoportoenterostomie nach Kasai durchgeführt werden.**

*Starker Konsens*

## **Kommentar**

Die Hepatoportoenterostomie nach Kasai ist für Patienten mit einer GGA die einzige Möglichkeit für ein transplantatfreies Überleben, d.h. für ein ikterusfreies Überleben mit der eigenen Leber<sup>145</sup>.

Da die Prognose einer Hepatoportoenterostomie nach Kasai von vielen Faktoren abhängt, wie z.B. dem Alter des Patienten bei der Operation<sup>146</sup>, der vorliegenden Anatomie und begleitenden Fehlbildungen<sup>147</sup> oder dem Ausmaß der Leberfibrose zum Zeitpunkt der Operation, ist eine individuelle Beratung der Familien von Kindern mit einer GGA bzgl. der Durchführung einer Hepatoportoenterostomie nach Kasai nötig.

Aufgrund der derzeitigen Daten ist noch nicht abschließend geklärt, in welchen Fällen eine primäre Lebertransplantation bei GGA einen Vorteil gegenüber einer Hepatoportoenterostomie nach Kasai hat<sup>148,149</sup>. Einigkeit besteht jedoch darin, dass bei Patienten mit GGA, die bereits eine manifeste Leberzirrhose und einen portalen Hypertonus aufweisen, eine Hepatoportoenterostomie nach Kasai nicht mehr empfohlen wird<sup>145,148</sup>.

Das Überleben mit nativer Leber ist in allen Studien deutlich höher, wenn die Hepatoportoenterostomie nach Kasai frühzeitig durchgeführt wird<sup>150,151</sup>. Eine absolute Altersschwelle, ab der eine Hepatoportoenterostomie nach Kasai nicht mehr sinnvoll ist, lässt sich aus der Literatur nicht ableiten.

Eine günstige Prognose liegt aber insbesondere dann vor, wenn die Patienten mit GGA drei und sechs Monate nach erfolgter Kasai OP weitgehend normale Bilirubinwerte aufweisen<sup>152</sup>.

Erhebungen aus Frankreich<sup>153</sup> und Großbritannien<sup>154</sup> haben aber dennoch gezeigt, dass bis zu 80% aller Patienten mit GGA im Lauf ihres Lebens lebertransplantiert werden müssen.

Patienten mit einer GGA sollen daher in einem Leberzentrum für Kinder und Jugendliche vorgestellt werden. Dieses Vorgehen steht im Einklang mit dem Zukunftspapier der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie,

die ebenfalls eine Zentralisierung der Versorgung dieser Kinder anstrebt<sup>155</sup>.

### 5.6.1. Operationstechnik

#### **EMPFEHLUNG 26**

**Bei Patienten mit GGA soll eine offene Hepatoportoenterostomie nach Kasai durchgeführt werden.**

*Starker Konsens*

#### **Kommentar**

Insgesamt ist die Überlebensrate mit nativer Leber nach laparoskopischer Hepatoportoenterostomie niedriger als nach der konventionellen, offenen Operation. Dabei spielt womöglich die Lernkurve der Operateure eine Rolle<sup>156</sup>.

Eine randomisierte Studie zum Vergleich der laparoskopischen und offenen Hepatoportoenterostomie wurde vorzeitig geschlossen, weil das 6-Monatsüberleben mit der nativen Leber deutlich höher in der offen operierten Gruppe im Vergleich zur laparoskopisch operierten Gruppe war (82% versus 42%,  $P < 0.01$ )<sup>157</sup>.

Darüber hinaus erschwerte eine laparoskopische Operation die spätere Lebertransplantation<sup>158</sup>.

Verminderte Überlebensraten mit nativer Leber nach einer laparoskopischen Hepatoportoenterostomie wurden auch in anderen Studien gefunden<sup>159,160</sup>.

Eine Metaanalyse von 11 Studien aus dem Jahr 2015 und ein systematisches Review aus dem Jahr 2017 ergaben ebenfalls eine höhere Überlebensrate mit nativer Leber nach offener Operation<sup>161,162</sup>, während

andere Studien keinen negativen Effekt des laparoskopischen Zuganges auf das Ergebnis gefunden haben<sup>156,163,164</sup>.

Eine laparoskopische Hepatoportoenterostomie sollte daher derzeit nur von Kinderchirurginnen oder -chirurgen im Rahmen von Studien durchgeführt werden.

### 5.6.2. Steroide

#### EMPFEHLUNG 27

**Routinemäßig sollten keine Steroide nach der Hepatoportoenterostomie nach Kasai verabreicht werden.**

*Konsens*

#### Kommentar

Eine adjuvante Steroidtherapie nach der Hepatoportoenterostomie nach Kasai wurde unter der Vorstellung begonnen, dass es sich bei der GGA um einen (auto-) immunologischen Entzündungsprozess handelt<sup>145</sup>.

Glukokortikoide wurden postoperativ in unterschiedlicher Dosis und Dauer verabreicht<sup>165</sup>.

In 2003 zeigte eine Studie an jeweils 14 Patienten pro Therapiearm, dass eine Kombination von Steroiden, Ursodesoxycholsäure und postoperativen Antibiotika die Galleclearance verbessern kann<sup>166</sup>.

Eine placebokontrollierte, randomisierte Studie an 73 Kindern zeigte, dass die Galleclearance zwar in der Steroidgruppe nach einem Monat postoperativ höher war, es ergab sich jedoch kein Unterschied nach 6 und 12 Monaten postoperativ<sup>167</sup>.

Eine multizentrische, randomisierte Studie an 140 Kindern zeigte keinen Unterschied zwischen postoperative Steroidbehandlung und Placebo in Bezug auf transplantationsfreies Überleben, Komplikationen, oder Galleclearance<sup>168</sup>. Allerdings hatten die Kinder, welche mit Steroiden

behandelt wurden, früher die erste wesentliche Komplikation innerhalb der ersten 30 Tagen nach Hepatoportoenterostomie.

Eine aktuelle Cochrane-Analyse von diesen zwei randomisierten, kontrollierten Studien fand ebenfalls keinen Unterschied im Ergebnis oder den Komplikationsraten zwischen denen mit oder ohne verabreichten postoperativen Steroiden<sup>169</sup>.

Eine systematische Analyse der vorhandenen zwei randomisierten Studien und fünf Beobachtungsstudien aus dem Jahr 2015 zeigte ebenfalls eine erhöhte frühe Galleclearance in der Steroidgruppe ohne langfristigen Unterschied<sup>165</sup>.

Zusammenfassend rechtfertigen die Daten der Studien keine routinemäßige postoperative Steroidtherapie.

### 5.6.3. Antibiotische Prophylaxe

#### EMPFEHLUNG 28

**Im Rahmen einer Hepatoportoenterostomie nach Kasai soll eine perioperative antibiotische Therapie durchgeführt werden.**

*Starker Konsens*

#### EMPFEHLUNG 29

**Eine längerfristige antibiotische Prophylaxe kann nach einer Hepatoportoenterostomie nach Kasai durchgeführt werden.**

*Starker Konsens*

### Kommentar

In einer aktuellen Umfrage gaben alle 19 Zentren an, bei einer Hepatoportoenterostomie eine perioperative Antibiotikagabe durchzuführen, 13/19 der europäischen Zentren (inklusive Israel und

Türkei) gaben an, auch eine längerfristige prophylaktische antibiotische Therapie nach Hepatopertoenterostomie durchzuführen, wobei die Dauer der antibiotischen Therapie im Median mit 24 Wochen angegeben wurde<sup>124</sup>.

Bezüglich der antibiotischen Prophylaxe existiert eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2016<sup>170</sup>, diese konnte vier relevante Studien identifizieren.

Eine Studie stammt aus den Niederlanden<sup>171</sup>, eine Studie aus den USA<sup>172</sup> und die anderen beiden aus Taiwan<sup>173,174</sup>.

Die europäische Studie aus den Niederlanden ist eine retrospektive Analyse von zwei Kohorten (1987-1997 und 1998-2008)<sup>171</sup>. Insgesamt erhielten in beiden Kohorten 127 von 214 Patienten (59,3%) mit einer Gallengangatresie eine antibiotische Prophylaxe, wobei weder die Dauer noch die Art der Antibiotika erhoben wurde. Die antibiotische Prophylaxe hatte zwar keinen Effekt auf die Inzidenz der Cholangitis, erhöhte jedoch signifikant – auch in der multivariaten Analyse – das transplantatfreie Überleben innerhalb der ersten vier Jahre.

In den beiden Studien aus Taiwan wurden in der von Wu und Mitarbeitern nicht genügend Daten zur Verfügung gestellt, um die Inzidenz der Cholangitis zu berechnen, in der anderen Studie erhielten zwischen den Jahren 1997 und 2000 insgesamt 19 Patienten nach dem Auftreten einer Cholangitis eine antibiotische Prophylaxe entweder mit TMP/SMZ (9 Patienten) oder mit Neomycin (10 Patienten)<sup>173,174</sup>. Aufgrund des postulierten Vorteils einer antibiotischen Prophylaxe wurde auf eine Kontrollgruppe verzichtet und stattdessen eine historische Kontrollgruppe (1991-1996, 18 Patienten) herangezogen. Die antibiotische Prophylaxe führte in beiden Gruppen gleichermaßen zu einem signifikant längeren ereignisfreien Überleben im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe. In der vierten in der Übersichtsarbeit zitierten Arbeit aus den USA erhielten nur 24 der eingeschlossenen 41 Patienten eine Kasai OP, weshalb diese Studie von untergeordneter Bedeutung ist<sup>172</sup>.



## 5.7. Choledochuszyste

### EMPFEHLUNG 30

**Die chirurgische Therapie einer Choledochuszyste sollte im Neugeborenen- und Säuglingsalter nur bei Patienten mit einer Obstruktion oder Cholangitiden durchgeführt werden.**

*Konsens*

### EMPFEHLUNG 30a

**Grundsätzlich sollen Patienten mit einer Choledochuszyste eine chirurgische Therapie erhalten.**

*Starker Konsens*

## Kommentar

Choledochuszysten werden nach der Todani-Klassifikation in fünf Typen eingeteilt. Sie sind bei Säuglingen mit einer obstruktiven Cholestase eine wichtige Differentialdiagnose<sup>175-177</sup>.

Die Sonographie ist die wichtigste initiale Bildgebung, um die (Verdachts-) Diagnose einer Choledochuszyste zu stellen; eine solche kann allerdings auch durch das Syndrom der eingedickten Galle vorgetäuscht werden<sup>178,179</sup>.

Die MRCP ist in der weiteren Diagnostik der ERCP vorzuziehen, da sie bei gleicher diagnostischer Wertigkeit mit weniger Komplikationen einhergeht. Allerdings kann die ERCP auch in der akuten obstruktiven Situation bei Vorliegen von Gallesludge therapeutisch eingesetzt werden<sup>180-184</sup>.

Eine erfolgreiche endoskopisch-interventionelle Behandlung einer Choledochozele (Choledochuszyste Typ III, endoskopische Sphinkterotomie) ist im Gegensatz zu Choledochuszysten Typ I/II beschrieben<sup>185</sup>. Die (chirurgische) Standardversorgung der

Choledochuszyste besteht daher weiterhin in der Durchführung einer Roux-Y Hepaticojejunostomie oder einer Hepaticoduodenostomie.

Wichtig zu bedenken ist, dass Patienten mit einer Choledochuszyste – auch nach der chirurgischen Resektion – im Langzeitverlauf lebenslang ein erhöhtes Malignomrisiko aufweisen und einer entsprechenden Nachsorge bedürfen<sup>186-188</sup>. Dies und die Tatsache assoziierter extrahepatischer Erkrankungen (z.B. polyzystische Nierenerkrankung) erfordert eine geordnete Transition dieser Patienten beim Übergang in das Erwachsenenalter<sup>189</sup>.

## 5.8. Phototherapie

### EMPFEHLUNG 31

**Bei Patienten mit einer neonatalen gemischten Hyperbilirubinämie soll eine Phototherapie durchgeführt werden, wenn die entsprechenden Grenzwerte überschritten werden.**

*Starker Konsens*

### Kommentar

Das Vorliegen einer neonatalen Cholestase ist keine Kontraindikation für die Durchführung einer Phototherapie<sup>12</sup>. Laut der AWMF S2k-Leitlinie 024/007: Hyperbilirubinämie des Neugeborenen – Diagnostik und Therapie (aktueller Stand: 08/2015) ist das Gesamt-Serum-Bilirubin therapieentscheidend ohne Abzug des direkten Bilirubins<sup>11,190,191</sup>. Der Großteil der in dieser Leitlinie formulierten Empfehlungen basiert auf der retrospektiven Analyse von Fallserien und die genannten Grenzwerte für Kontrolluntersuchungen, Phototherapie oder Austauschtransfusionen entsprechen einem Expertenkonsens.

Wenn bei einer gemischten Hyperbilirubinämie trotz Phototherapie das Gesamtbilirubin nicht sinkt, sollte eine Austauschtransfusion erwogen

werden, da das „Bronze Baby Syndrom“ ein zusätzlicher Risikofaktor für die Entwicklung eines Kernikterus sein kann<sup>192</sup>.

## **6. Spezifische Aspekte bei kranken Früh- und Neugeborenen**

### **6.1. Unterschiede in der Diagnostik und der Therapie**

#### **EMPFEHLUNG 32**

**Bei Frühgeborenen mit einer Hyperbilirubinämie soll eine Differenzierung des Bilirubins bis zur Normalisierung der Werte regelmäßig erfolgen.**

*Starker Konsens*

#### **EMPFEHLUNG 33**

**Bei hospitalisierten jungen Säuglingen insbesondere mit einer parenteralen Ernährung assoziierten Cholestase soll die Stuhlfarbe regelmäßig auf das Auftreten acholischer Stühle überprüft werden.**

*Starker Konsens*

#### **EMPFEHLUNG 34**

**Die Diagnostik und die Therapie von Frühgeborenen mit einer neonatalen Cholestase sollen unter besonderer Berücksichtigung der Frühgeburtlichkeit gemäss dieser Leitlinie erfolgen.**

*Starker Konsens*

## **Kommentar**

Im Allgemeinen besteht zwischen Früh- und Reifgeborenen kein prinzipieller Unterschied in der Diagnostik und Therapie einer neonatalen Cholestase.

Die Frühgeburtlichkeit ist aber aufgrund der Unreife der Leberentwicklung ein Risikofaktor für das Entstehen einer Cholestase<sup>193</sup>. Während eine neonatale Cholestase bei etwa 1:2500 Lebendgeborenen auftritt, entwickeln 18-24% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht  $\leq 1500$ g eine Cholestase. Risikofaktoren sind prolongierte enterale Nahrungsintoleranz und parenterale Ernährung, Infektionen und insbesondere die nekrotisierende Enterokolitis, die perinatale Hypoxie, das Merkmal hypotrophes Neugeborenes (small for gestational age (SGA)) und hepatotoxische Medikamente. Die Inzidenz einer mit parenteraler Ernährung assoziierten Cholestase (Parenteral nutrition-associated liver disease, PNALD) liegt bei 26%<sup>194</sup>.

Zurzeit werden für die Entwicklung einer Cholestase unter parenteraler Ernährung am ehesten Phytosterole der intravenösen Fettemulsion verantwortlich gemacht<sup>195</sup>. Daher wird zunehmend prophylaktisch und therapeutisch eine Mischung von pflanzlichen und Fischölen als Fettemulsion empfohlen<sup>196</sup>.

Den multiplen Faktoren des Leberversagen bei Früh- und Reifgeborenen trägt der Begriff „intestinal failure associated liver disease“ (IFALD) Rechnung, er ist definiert als eine Cholestase, die zu einer biliären Zirrhose führt, bei einem Patienten mit parenteraler Ernährung und intestinaler Dysfunktion oder Resektion, nachdem andere Ursachen ausgeschlossen wurden<sup>197</sup>.

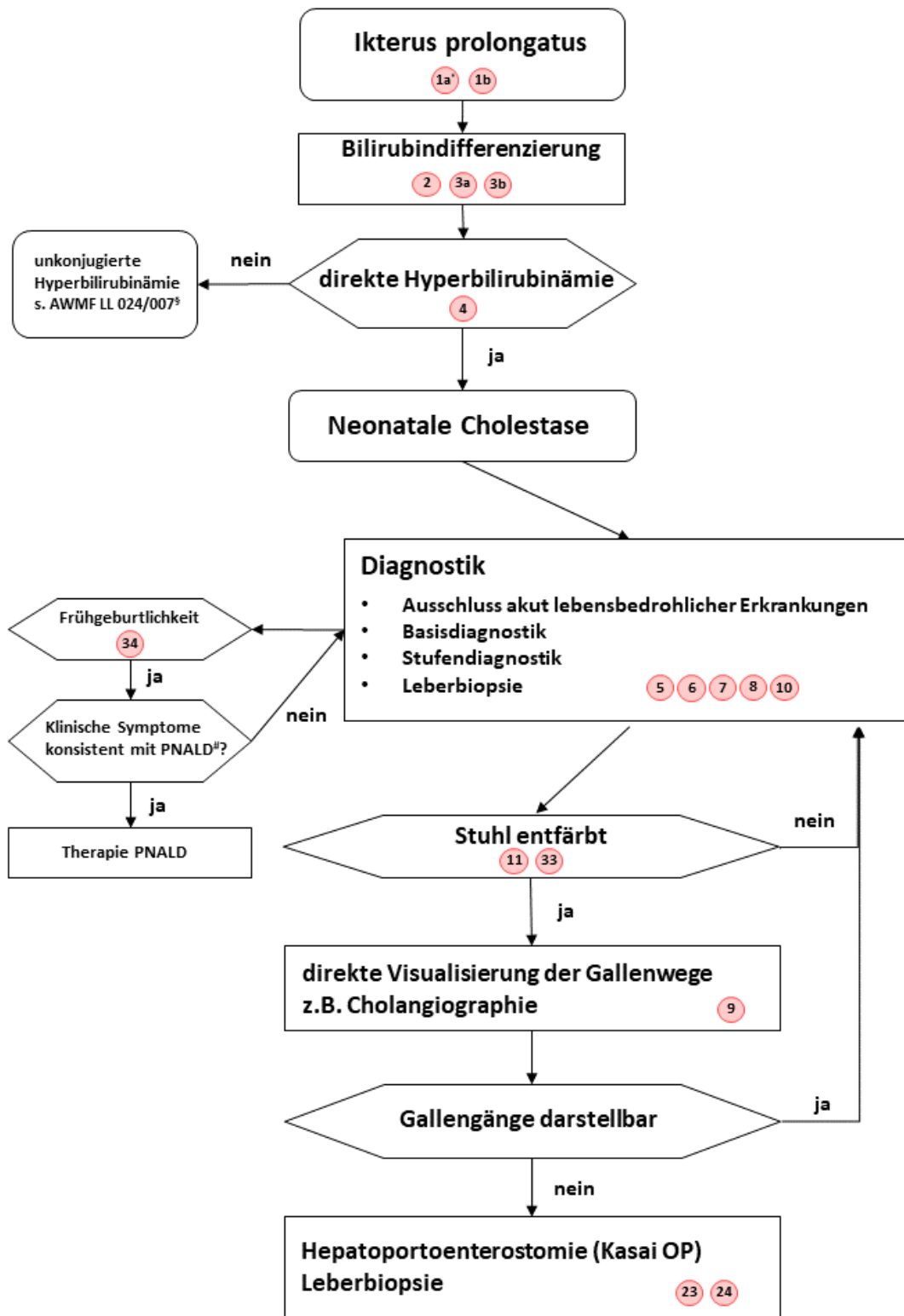
Die Behandlung der Cholestase besteht u.a. in der frühestmöglichen Beendigung einer parenteralen Ernährung, dem frühen Beginn einer enteralen Ernährung und dem Verzicht auf hepatotoxische Medikamente<sup>198</sup>.

Ursodeoxycholsäure wird zwar häufig eingesetzt, eine ausreichende Evidenz hierfür gibt es aber nicht. In einer sehr kleinen Studie mit nur 30 sehr untergewichtigen Frühgeborenen (Very Low Birth Weight (VLBW)) mit PNALD war die Dauer der Cholestase bei den 18 mit UDCA behandelten FG kürzer als bei den 12 der unbehandelten Kontrollgruppe<sup>199</sup>.

Neben der PNALD, der häufigsten Ursache einer Cholestase des Frühgeborenen, sind differentialdiagnostisch die in dieser Leitlinie genannten Erkrankungen zu bedenken, insbesondere die Hypothyreose, ein  $\alpha_1$ -Antitrypsin Mangel und konnatale Infektionen.

Eine Gallengangatresie, deren Auftreten bei Frühgeborenen ungewöhnlich ist, kann sich auch erst im (stationären) Verlauf entwickeln<sup>200,201</sup>. Aus diesem Grund muss die Stuhlfarbe regelmäßig auf das Auftreten acholischer Stühle überprüft werden. Treten acholische Stühle auf, ist unter Hinzuziehung einer Gastroenterologin oder eines Gastroenterologen für Kinder und Jugendliche über die weitere Diagnostik zu entscheiden. Prinzipiell stehen auch bei Frühgeborenen die Sonographie als primäre Bildgebung und im weiteren die HBSS<sup>202,203</sup>, das MRT<sup>204</sup>, die ERCP und Leberbiopsie als diagnostische Verfahren zur Abgrenzung der PNALD gegenüber anderen Ursachen der Cholestase, insbesondere der Gallengangatresie zur Verfügung. Bezüglich des optimalen Zeitpunktes der Durchführung einer Hepatopertoenterostomie nach Kasai bei Frühgeborenen mit einer GGA gibt es keine überprüften Daten. Es konnte in diesem Leitlinien-Verfahren nur eine aktuelle retrospektive Studie aus China identifiziert werden<sup>205</sup>.

## 7. Algorithmus zur Diagnostik der neonatalen Cholestase



**Abbildung 1: Flussdiagramm Neonatale Cholestase**

\*Die in den Kreisen dargestellten Zahlen beziehen sich auf die Empfehlungen dieser Leitlinie.

<sup>9</sup><https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/024-007.htm>

\*Parenteral nutrition associated liver disease