

Aus der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg
Prof. Dr. med. Michael Melter
Kinder- und Jugendmedizin

Die Implementierung des KuBiki-Registers für Neonatale Cholestase

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Franziska Viktoria Hartl

Aus der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg
Prof. Dr. med. Michael Melter
Kinder- und Jugendmedizin

Die Implementierung des KuBiki-Registers für Neonatale Cholestase

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Franziska Viktoria Hartl

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Melter

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hans Schlitt

Tag der mündlichen Prüfung: 01.10.2026

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Neugeborenenikterus	6
1.2	Neonatale Cholestase	8
1.2.1	Assoziierte Erkrankungen	9
1.2.2	Diagnostik der NC	10
1.2.3	Therapie	15
1.2.4	Prognose	17
1.3	Register zur Erfassung großer Datenmengen bei seltenen Erkrankungen	17
1.3.1	Unterschied eines Registers zu einer Studie	18
1.3.2	Aspekte longitudinaler Register	19
1.4	Ziel dieser Arbeit	22
2	Patienten und Methoden	23
2.1	KuBiki-Projekt	23
2.1.1	KuBiki-Studiendesign	24
2.1.2	KuBiki-Biobank	24
2.2	Einschlusskriterien	24
2.3	Information und Aufklärung	25
2.4	Ablauf der Datenerhebung	25
2.5	Ablauf der Dateneingabe	25
2.6	Datenmanagement	25
2.7	KuBiki-Kohorte 2010-2015	26
3	Ergebnisse	27
3.1	Registerentwicklung	27
3.1.1.1	Erstvorstellung	28
3.1.1.2	Weitere Diagnostik und/oder Therapie	28
3.1.1.3	Erste Kontrolluntersuchung	28
3.1.1.4	Kontrolle nach 5 Jahren	28
3.2	Deskriptive Beschreibung der Daten	29
4	Diskussion	36
4.1	Das KuBiki-Register im Vergleich zu anderen Registern	36
4.1.1	Bestehende Register	36
4.1.2	Monozentrisches Design im Vergleich zu multizentrischem Design	36

4.1.3	Monokausales Design im Vergleich zu multikausalem Design	37
4.2	Herausforderungen des KuBiki-Registers	38
4.3	Kritische Diskussion der Ergebnisse	39
4.3.1	Teilnehmerverluste und deren Einfluss auf die Datenvalidität	39
4.3.2	Diskussion der Registerkohorte	41
4.4	Ziele des Registers	42
4.5	Ausblick	44
5	Zusammenfassung	46
6	Anhang	47
6.1	Abkürzungsverzeichnis	47
6.2	Tabellenverzeichnis	47
6.3	Abbildungsverzeichnis	48
7	Literaturverzeichnis	50
8	Danksagung	
9	Lebenslauf	
10	Selbstständigkeitserklärung	

Gendererklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Promotionsarbeit auf die gleichzeitige Anführung der maskulinen und femininen Sprachform verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen, wenn nicht explizit anders angeführt, gelten für alle Geschlechter.

1 Einleitung

1.1 Neugeborenenikterus

Der Ikterus des Neugeborenen ist ein häufiges klinisches Erscheinungsbild.(1,2) Er äußert sich durch eine gelbliche Verfärbung der Konjunktiven (Bilirubin > 2mg/dl) und der Haut (Bilirubin > 3mg/dl) infolge einer Erhöhung des Bilirubinspiegels im Blut.

Der Serum Bilirubinspiegel setzt sich im Wesentlichen aus dem unkonjugierten und konjugierten Bilirubin zusammen.

Unkonjugiertes (=indirektes) Bilirubin ist zu ca. 75% ein Abbauprodukt von Hämoglobin. Dieses entsteht im retikuloendothelialen System aus Biliverdin (siehe Abbildung 1). Unkonjugiertes Bilirubin ist wasserunlöslich und wird im Blut, an Albumin gekoppelt, zur Leber transportiert. Dort wird es an der sinusoidalen Membran von Albumin gelöst und in die Hepatozyten aufgenommen. In den Hepatozyten wird das unkonjugierte Bilirubin mithilfe der UDP-Glukuronyltransferase zusammen mit Glukuronsäure zum wasserlöslichen konjugierten Bilirubin konjugiert. Das konjugierte (=direkte) Bilirubin ist nun wasserlöslich und kann über die Galle ausgeschieden werden.

Pathophysiologisch entsteht die unkonjugierte Hyperbilirubinämie durch ein Ungleichgewicht zwischen der Produktion und der Elimination von Bilirubin, diese kann beim Neugeborenen auch physiologisch bedingt und harmlos sein. Eine konjugierte Hyperbilirubinämie ist dagegen stets pathologisch und Zeichen einer hepatobiliären Störung, bei jungen Säuglingen einer sogenannten neonatalen Cholestase (NC).(3)

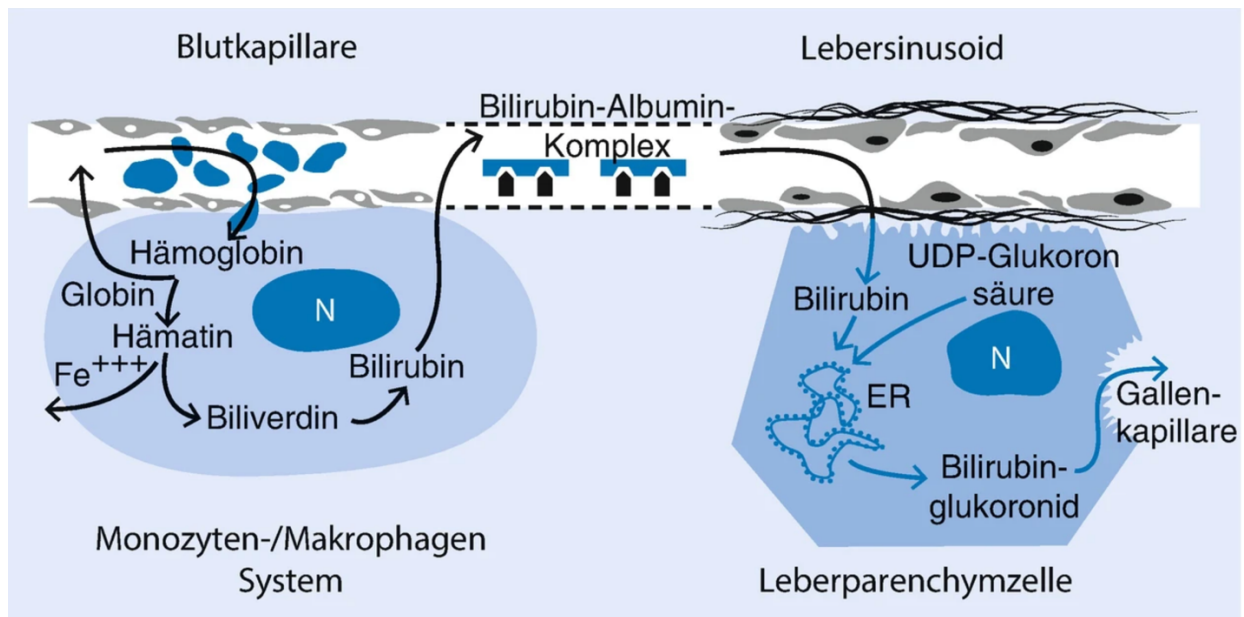


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Bilirubinstoffwechsels aus „Pädiatrie Grundlagen und Praxis“ Band 2, Hoffmann et al. 2020, Seite 596; ER endoplasmatisches Retikulum

In den meisten Fällen eines Ikterus beim Neugeborenen handelt es sich jedoch um einen physiologischen Prozess, der durch die postnatale Umstellung des Bilirubinstoffwechsels bedingt ist. Dieser physiologische Ikterus, auch als Ikterus neonatorum bezeichnet, beruht auf einer rein unkonjugierten Hyperbilirubinämie und sollte in der Regel innerhalb von 14 Tagen nach der Geburt wieder abgeklungen sein.⁽³⁾ Er beruht auf folgenden physiologischen Mechanismen:

- einem relativen Mangel an hepatischen Transportproteinen Y und Z und der Glukuronyltransferaseaktivität der unreifen Leber,
- einem beschleunigten Abbau fetaler Erythrozyten, welche beim Neugeborenen zusätzlich in höherer Anzahl als beim Erwachsenen vorliegen (verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten 70-90 Tage beim Neugeborenen, Erwachsene ca. 120 Tage),
- einer verminderten Albuminbindung durch niedrige Serum-Eiweißkonzentration oder erniedrigten Serum-pH-Wert,
- sowie einer erhöhten enterohepatischen Bilirubintrückresorption infolge der verzögerten Darmmotilität und einer gesteigerten Aktivität der β -Glukuronidase im Darmtrakt.

Der Ikterus des Neugeborenen kann für die weitere Übersichtlichkeit gegliedert werden in den physiologischen Ikterus neonatorum und den Ikterus prolongatus, also eine Persistenz der Hyperbilirubinämie über den 14. Lebenstag. Der Ikterus prolongatus bedarf immer einer weiterführenden diagnostischen Abklärung. Meist liegt dieser aufgrund einer immer noch verminderten Konjugationskapazität der Leber beim Neugeborenen vor und ist zwar pathologisch, in den meisten Fällen aber nicht therapiebedürftig.(3)

Die Unterscheidung zwischen physiologischem und pathologischem Ikterus ist von zentraler Bedeutung, da Letzterer auf zugrunde liegende Erkrankungen hinweisen kann, die eine rasche Diagnostik und gegebenenfalls therapeutische Intervention erfordern. Pathologisch kann ein Ikterus prolongatus sowohl durch eine unkonjugierte als auch eine konjugierte Hyperbilirubinämie hervorgerufen werden. Zu den pathologischen Ursachen einer unkonjugierten Hyperbilirubinämie zählen unter anderem Hämolysen, Infektionen und Stoffwechselstörungen wie eine konnatale Hypothyreose. Die neonatale Cholestase hingegen stellt den pathologischen Symptomkomplex bei einer konjugierten Hyperbilirubinämie dar. Sie ist als klinischer Notfall zu werten und muss frühzeitig erkannt werden, um den Verlauf positiv beeinflussen zu können.

1.2 Neonatale Cholestase

Neonatale Cholestase (NC) tritt bei etwa einem von 2.500 Neugeborenen auf und ist definiert durch eine konjugierte Hyperbilirubinämie (>1 mg/dl), welche in den ersten drei Lebensmonaten auftritt.(4) Diese Konstellation ist stets pathologisch.

NC ist vielmehr ein historischer Begriff, als die korrekte medizinische Bezeichnung für den Symptomkomplex der konjugierten Hyperbilirubinämie. Daher ist die Differenzierung des Bilirubins bei anhaltender Hyperbilirubinämie im Neugeborenenalter essenziell für die korrekte Diagnosestellung.

1.2.1 Assoziierte Erkrankungen

Pathophysiologisch lässt sich die NC vereinfacht in drei Hauptgruppen unterteilen: kanalikuläre Exkretionsstörungen, hepatozelluläre Störungen und cholestatische Erkrankungen, wobei letztere weiter in obstruktive und nicht-obstruktive Ursachen differenziert werden können (siehe Tabelle 1). Obstruktiv cholestatische Erkrankungen, stellen die häufigste Ursache leberbezogener Todesfälle im Kindesalter dar und sind der Hauptgrund für pädiatrische Lebertransplantationen (pLTx).(5) Hierbei stellt die Gallengangsatresie (GGA) mit 25-41% die weitaus häufigste Ursache einer NC und konsekutiv auch der obstruktiven cholestatischen Erkrankungen dar.(6,7) Die Ätiologie der GGA ist bislang nicht eindeutig geklärt. Zu den diskutierten Mechanismen zählen genetische Faktoren, sowie exogene Einflüsse wie Virusinfektionen, Toxine, chronisch-entzündliche Prozesse oder autoimmune Reaktionen, die eine progressive Schädigung und Obliteration der intra- und extrahepatischen Gallengänge verursachen.(8–11)

Pathomechanismus	Diagnose
Obstruktive Cholestase	- Gallengangsatresie - Gallengangshypoplasie - syndromal - nicht-syndromal - Syndrom der eingedickten Galle - Cholangiozystische Malformationen
Nicht-obstruktive Cholestase	- Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typen 1-4
Hepatozelluläre Schädigung	- Metabolische Krankheiten - Zystische Fibrose - Alpha-1-Antitrypsin Mangel - Endokrinopathien - Hyperinsulinismus
Störung der kanalikulären Exkretion von konjugiertem Bilirubin	- Dubin-Johnson-Syndrom - Rotor Syndrom

Tabelle 1: Mögliche Ätiologien einer neonatalen Cholestase (NC), adaptiert nach Melter et al. „Das gelbe Baby“ 2024

Die Diagnosestellung einer NC ist als klinischer Notfall zu betrachten und muss schnellst möglich erfolgen. Aufgrund der niedrigen Inzidenz sind Pädiater in nicht spezialisierten Einrichtungen selten mit solchen Fällen konfrontiert. Die Erarbeitung der Diagnose ist äußerst kompliziert. So erfordert die Diagnostik ein strukturiertes und

interdisziplinäres Vorgehen.(6,12) Diese sollte sich primär nach der aktuellen Leitlinie, sowie klinischen Empfehlungen richten.(13,14)

Persistiert eine Hyperbilirubinämie über den 14. Lebenstag hinaus, sollte zeitnah eine Differenzierung des Bilirubins erfolgen.(3,14)

1.2.2 Diagnostik der NC

Relevante Frühsymptome einer obstruktiven Cholestase können acholischer Stuhl, durch die fehlende bzw. verminderte Bilirubinexkretion in den Stuhl, und/oder gelb gefärbter Urin beim Neugeborenen sein. Diese beiden Symptome können mit Hilfe einer Stuhl- und Urinfarbkarte (siehe Abbildung 2) frühestmöglich auch von Laien, wie den Eltern, identifiziert werden.

kuno STUHLFARBKARTE

Einleitung
Liebe Eltern,
bei Neugeborenen ist eine Gelbverfärbung der Haut und/oder der Augen sehr häufig und ganz normal. In seltenen Fällen kann die Gelbverfärbung aber auch einmal Ausdruck einer Leber- oder Gallenwegkrankung sein. Eine solche Erkrankung muss früh erkannt werden.

Stuhl
Dazu ist es sehr hilfreich regelmäßig die Farbe des Stuhl Ihres Kindes zu beurteilen. Wir möchten Sie daher bitten von jetzt an bis ihr Kind 6 Wochen alt ist, die Stuhlfarbe Ihres Kindes anhand der unten abgebildeten Farbskala regelmäßig zu beurteilen. Bitte drücken Sie auf eine Farbe, das gilt zwingend bei jedem Stuhl Ihres Kindes, der eine verdächtige Farbe (linke Farbskala) aufweist.

Urin
Der Urin bei Neugeborenen ist meist "wasserklar". Bei Leber- oder Gallenwegkrankungen findet er sich aber öfter gelb gefärbt (wie bei Erwachsenen normal). Drücken Sie bitte unten den Button, wenn der Urin deutlich gelb gefärbt ist.

„normal“

„verdächtig“

NORMAL GEFÄRBT **DEUTLICH GELB GEFÄRBT**

Abbildung 2: Stuhlfarbkarte im Rahmen der KUNO-(Kinder-Uniklinik für Ostbayern)Kids-Kohorte

Acholischer Stuhl und gefärbter Urin deuten auf eine obstruktive Cholestase hin, meist auf Grund ihrer Häufigkeit eine GGA, welche wie oben bereits erwähnt jedoch lediglich

eine von vielen potenziellen Erkrankungen im Rahmen der NC darstellt. Daher ist es wichtig, dass bei einem Ikterus prolongatus nicht nur die Stuhlfarbkarte herangezogen wird, sondern auch eine Differenzierung des Bilirubins erfolgt.(14)

Liegt das konjugierte Bilirubin über 1 mg/dl (17 μ mol/l), liegt eine NC vor und es sollten umgehend in einem für NC spezialisierten Zentrum weitere diagnostische Schritte eingeleitet werden.(3,5,12)

Es ist ausschlaggebend zunächst einen mehrstufigen diagnostischen Ansatz zu verfolgen (siehe Abbildung 3), um initial sofort die schwerwiegendsten und gefährlichsten Diagnosen abzuklären. Ebenfalls ermöglicht dieser Ansatz zeitkritische Diagnosen, wie die GGA, frühestmöglich zu stellen und so lebenswichtige Eingriffe frühestmöglich durchzuführen.(3,14)

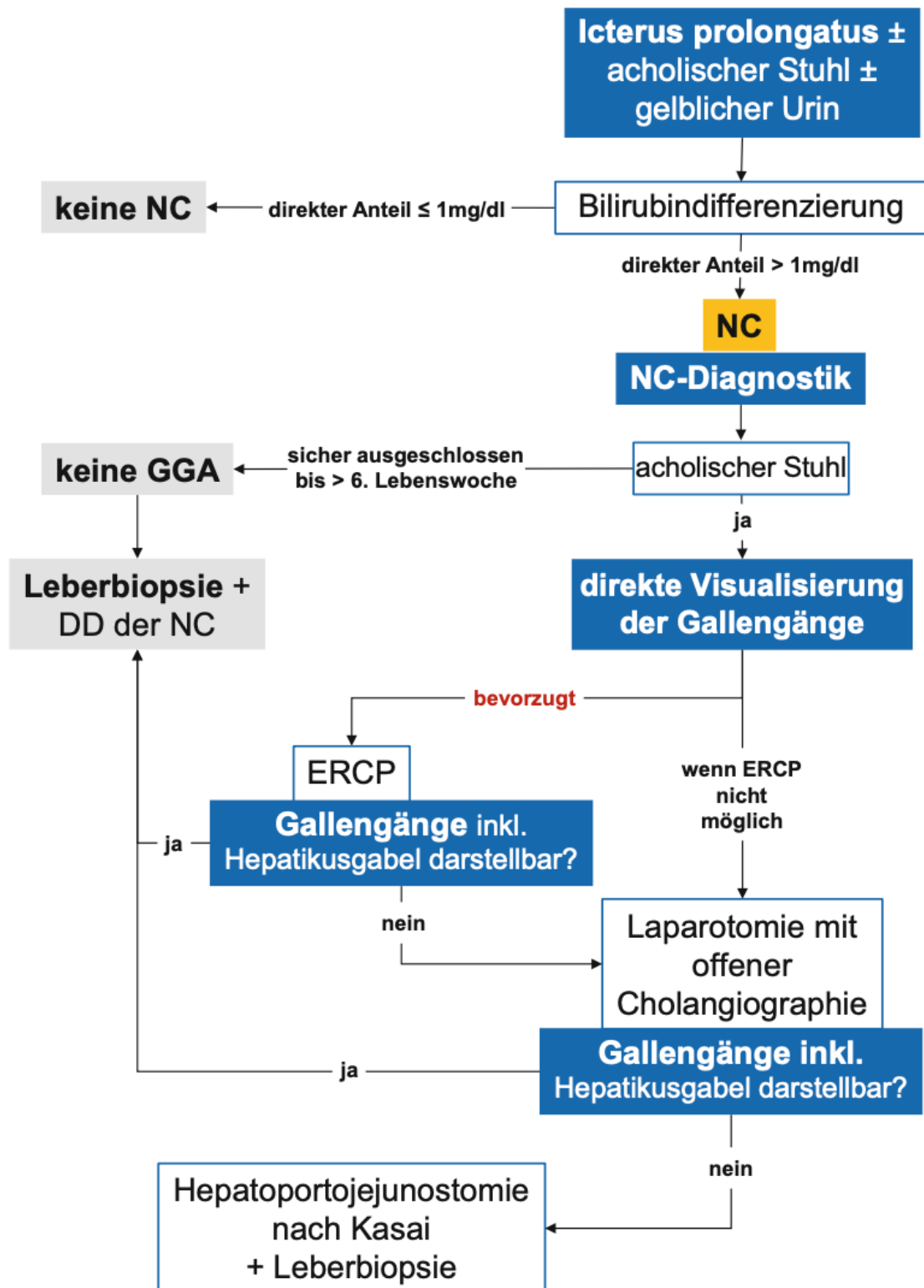


Abbildung 3: Diagnostischer Stufenalgorithmus bei neonataler Cholestase (NC) aus Melter et al. 2024 „Das gelbe Baby“; ERCP endoskopische retrograde Cholangiographie, GGA Gallengangsatresie, DD Differenzialdiagnose

Nach der Differenzierung des Bilirubins und parallel zur Labordiagnostik sollte eine abdominelle Sonographie durchgeführt werden. Diese stellt die erste Methode zur Beurteilung beispielsweise des Leberparenchyms, der Leberperfusion und der Gallenblase dar. Die Sonographie kann die großen extrahepatischen Gallenwege, Choledochuszysten sowie Konkreme oder Schleim darstellen. Ebenfalls sollten bereits initial in der sonographischen Diagnostik extrahepatische Strukturen mit abgebildet werden, wie etwa die Milz, das Pankreas, die V. cava und die Aorta. Gegebenenfalls kann Aszites detektiert werden. Allerdings ist die abdominelle Sonographie nicht in der Lage, beispielsweise eine GGA sicher nachzuweisen oder auszuschließen. Daher sollte diese als ein wichtiges diagnostisches Tool betrachtet werden und nicht im alleinigen Kontext zur Diagnosefindung herangezogen werden.(3,14)

Falls erforderlich, sollten in einem weiteren Schritt die Diagnosen durch eine direkte Bildgebung der Gallenwege weiter ausgearbeitet werden. Die pädiatrische endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (pERCP) weist bei NC einen „exzellenten negativen prädiktiven Wert“ auf.(15) Nur mittels pERCP oder offener Cholangiographie ist eine weitergehende Differenzierung der Diagnosen möglich. Die pERCP hat sich als äußerst effektiv erwiesen, da sie auch extrem feine Gallenwege (z. B. bei Gallengangshypoplasie) klar darstellt, während die offene Cholangiographie diese nicht abbilden konnte.(16,17) Folglich konnte die pERCP falsche Verdachtsdiagnosen einer GGA korrigieren, und so 20–30 % der Patienten vor einer „unnötigen“ Kasai-Portoenterostomie bewahren.(16–18) Die Anwendung dieses Vorgehens ist derzeit in Europa aufgrund des Mangels an geeigneten pERCP-Endoskopen und der fachlich erforderlichen Expertise auf ausgewählte Zentren beschränkt.

Andere bildgebende Verfahren wie die magnetresonanzbasierte Cholangiopankreatikographie, Computertomographie oder Szintigrafie sind aufgrund ihrer limitierten Aussagekraft für die weiterführende NC-Diagnostik ungeeignet.(3)

Als weiterer differenzialdiagnostischer Schritt kann eine Leberbiopsie notwendig sein, abhängig davon, ob die extrahepatischen Gallenwege einschließlich der Bifurkation des Ductus hepaticus communis zuvor darstellbar waren. Dies weist auf andere

Diagnosen als die GGA hin, z. B. eine Gallenganghypoplasie. Wichtig ist zudem, dass unter anderem eine GGA histologisch nicht bewiesen werden kann. Die Histologie zeigt lediglich unspezifische Zeichen einer distalen Obstruktion, beispielsweise duktiläre Gallepfropfe und/oder duktile Proliferationen, jedoch keine pathognomonischen Befunde für eine GGA. Aufgrund dieser Unsicherheiten bleibt somit die direkte Bildgebung der Gallenwege für die Diagnose der GGA entscheidend, jedoch sollten immer alle diagnostischen Erkenntnisse zusammen betrachtet werden, auch um potenzielle Doppeldiagnosen nicht zu übersehen.

Als ebenfalls ergänzender und weiterer differenzialdiagnostischer Baustein bei der Abklärung der NC wurde die molekulargenetische Diagnostik etabliert. Diese kann z.B. abschließende Sicherheit bei der Abklärung der syndromalen Form der Gallenganghypoplasie (Alagille-Syndrom) geben, welche autosomal-dominant vererbt wird.

Diagnostische Parameter
Dringend
ALT, GGT, Gesamtbilirubin, direktes Bilirubin ¹
Quick-Wert/INR, PTT ¹
Blutgasanalyse, Glucose, Laktat, Blutbild, CRP, Ferritin, HSV-/CMV-PCR, Blutkultur, Urinstatus, Urinkultur ¹
Serum Ammoniakkonzentration ¹
(Spätestens) am nächsten Tag
AST, GLDH
Quick-Wert/INR, PTT ¹ , Faktor II und Faktor V, Albumin, Cholinesterase
Neugeborenen Screening (Durchführung bzw. Einbringen der Ergebnisse)
Abdominelle Sonographie
Zeitnah
Erweiterte metabolische Diagnostik
Endokrinologische Diagnostik
Abdominelles MRT
Cholangiographie via pERCP oder operative Cholangiographie
Leberbiopsie
ALT Alaninaminotransferase, GGT Gammaglutamyltransferase, PTT partielle Thromboplastinzeit, INR International Normalized Ratio, CRP C-reaktives Protein, HSV- und CMV-PCR Herpes-simplex-Virus- und Cytomegalievirus-Polymerase Chain Reaction, AST Aspartataminotransferase, GLDH Glutamatdehydrogenase, MRT Magnet Resonanz Tomographie, pERCP pädiatrische endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie ¹ Gegebenenfalls (tägliche) Wiederholung einzelner oder aller Parameter

Tabelle 2: Diagnostische Parameter im Rahmen der Stufendiagnostik bei neonataler Cholestase, adaptiert nach Grothues et al. „Lebendspende Lebertransplantation beim Kind und Jugendlichen“ 2023

1.2.3 Therapie

Nach dem Zusammenfügen der diagnostischen Bausteine zu einer korrekten Diagnose können in, auf NC spezialisierten Zentren frühzeitig prognoseentscheidende therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden. Ein zentrales Beispiel hierfür ist die Hepatoportoenterostomie nach Kasai, die bei frühzeitig erkannter GGA den Gallenfluss in den Darm wiederherstellen kann. Durch die rechtzeitige Durchführung

dieses Eingriffs kann das Leben der Kinder mit ihrer Eigenleber deutlich verlängert werden. Sollte die Operation nicht erfolgreich verlaufen oder die Erkrankung trotz Intervention in eine biliäre Zirrhose mit lebensbedrohlichen Komplikationen übergehen, ist eine pLTx indiziert.(19) Die GGA stellt hierbei die häufigste Transplantationsindikation im Kindesalter dar.(19) Unbehandelt führt die GGA fast immer innerhalb der ersten drei Lebensjahre zum Tod.(20) Daher ist eine möglichst frühe Diagnosestellung essenziell, um zeitnah eine Hepatoportoenterostomie nach Kasai durchführen zu können. Erfolgt diese vor dem 60., idealerweise vor dem 30. Lebensstag, kann bei etwa 60 % der betroffenen Kinder eine pLTx in den ersten zwei Lebensjahren vermieden werden.(21,22)

Trotz der Tatsache, dass etwa 80 % der Patienten mit GGA im Verlauf dennoch eine pLTx benötigen, bleibt die Hepatoportoenterostomie nach Kasai die bevorzugte Ersttherapie. Eine französische Langzeitstudie mit 271 Patienten zeigte, dass lediglich 23 % der Kinder 20 Jahre nach dem Eingriff noch mit ihrer nativen Leber leben.(23) Dennoch ist zu beachten, dass eine spätere Notwendigkeit zur Transplantation mit einer geringeren Morbidität und Letalität einhergeht.(24)

Für viele mit NC assoziierte Krankheitsbilder stellt die pLTx die einzige potenziell kurative Therapie dar. Diese sollte, sofern indiziert, möglichst frühzeitig erfolgen. Daher ist eine frühzeitige Anbindung der betroffenen Kinder an ein Zentrum für pLTx essenziell. Bei Entwicklung eines Leberversagens, etwa bei progredienter Hyperbilirubinämie, zunehmender hepatischer Enzephalopathie oder Manifestation eines hepatorenenalen und/oder hepatopulmonalen Syndroms, muss die Transplantation schnellstmöglich erfolgen.(25)

Die weitere Therapie der mit NC assoziierten Erkrankungen ist vielfältig und basiert auf einer guten supportiven Therapie zur Linderung des Juckreizes durch die Cholestase, der Gabe von Ursodeoxycholsäure (UDCA), einer Supplementierung der fettlöslichen Vitamine (A, D, E, K) und v.a. einer professionellen Ernährungstherapie, die den besonderen Bedürfnissen der Kinder gerecht wird.(14)

1.2.4 Prognose

Die Prognose von Kindern mit NC hängt maßgeblich von einer frühzeitigen und korrekten Diagnosestellung sowie einer raschen Einleitung geeigneter therapeutischer Maßnahmen ab. Besonders entscheidend ist die Identifikation der zugrunde liegenden Erkrankung idealerweise vor dem 30. Lebenstag, da nur so der frühzeitige irreversible Übergang in eine biliäre Zirrhose signifikant verzögert werden kann und die Chancen auf eine erfolgreiche Behandlung deutlich verbessert werden können.(3,14)

Ein zentrales prognostisches Kriterium ist die zeitnahe Überweisung an ein spezialisiertes Zentrum mit Erfahrung in der Diagnostik und Therapie von NC.(3,18,26,27) Dort können differenzierende diagnostische Verfahren gezielt eingesetzt und prognoseentscheidende Eingriffe frühzeitig durchgeführt werden.

Neben der initialen Therapie ist die strukturierte und interdisziplinäre Nachbehandlung durch ein in NC geschultes Team von zentraler Bedeutung. Diese umfasst die regelmäßige Kontrolle von Leberfunktion, Wachstum und Entwicklung sowie die frühzeitige Erkennung und Behandlung möglicher Komplikationen. Da viele Formen der NC keine kurative Therapie zulassen, steht häufig die symptomorientierte Versorgung im Vordergrund.(3)

In fortgeschrittenen Fällen stellt die pLTx nach wie vor die einzige kurative Option dar. Ihre rechtzeitige Evaluation und Durchführung sind entscheidend für das Überleben und die Lebensqualität der betroffenen Kinder.(25)

1.3 Register zur Erfassung großer Datenmengen bei seltenen Erkrankungen

Der begrenzte Kenntnisstand zu den meisten seltenen Erkrankungen erfordert eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit sowie den Aufbau geeigneter Forschungsstrukturen. Ein zentraler Ansatz zur Bewältigung dieser Herausforderungen ist die strukturierte und langfristige Erfassung klinischer, genetischer und labormedizinischer Daten in Patientenregistern. Register können für

die Abbildung realer Versorgungsprozesse, die Dokumentation individueller Krankheitsverläufe sowie die Bewertung therapeutischer Maßnahmen unter Alltagsbedingungen („real life“) eingesetzt werden.(28–31)

Insbesondere für seltene Erkrankungen, die aufgrund geringer Fallzahlen und heterogener klinischer Ausprägungen nur unzureichend wissenschaftlich beschrieben sind, stellen Register ein unverzichtbares Instrument dar. Sie ermöglichen die Analyse von Prävalenz, Patientenmerkmalen und natürlichen Verläufen und tragen damit wesentlich zur Erweiterung des Erkenntnisstandes bei.(30) Auch wenn Registerdaten kontrollierte Studien nicht ersetzen können, bilden sie in vielen Fällen die einzige verfügbare Informationsquelle und können einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Versorgungssituation leisten.(28)

1.3.1 Unterschied eines Registers zu einer Studie

Im Gegensatz zu konventionellen Studien weisen Register mehrere charakteristische Merkmale auf, die sie insbesondere für die Erforschung seltener Erkrankungen oder komplexer Krankheitsbilder, wie der NC, besonders wertvoll machen.

Während Studien typischerweise einem streng kontrollierten, prospektiven Design mit klar definiertem Untersuchungszeitraum und zu testenden Hypothesen folgen, basiert die Datenerhebung in Registern auf einer kontinuierlichen Erfassung im klinischen Alltag. Dadurch lassen sich Krankheitsverläufe und Behandlungsmuster unter realen Versorgungsbedingungen abbilden.(30)

Ein wesentlicher Vorteil von Registern liegt in der breiten Einschlussbasis. Sie erfassen in der Regel alle Patienten mit einer definierten Erkrankung oder Symptomatik, während Studien häufig durch deutlich strengere Ein- und Ausschlusskriterien sowie zeitlich begrenzte Rekrutierungsphasen die interne Validität sichern, jedoch zulasten der Generalisierbarkeit.

Die Laufzeit von Registern ist meist unbegrenzt oder erstreckt sich über viele Jahre, was insbesondere bei chronischen oder seltenen Erkrankungen die Dokumentation

von Langzeitverläufen ermöglicht und konsekutiv die Datenmenge signifikant erhöhen kann. Studien hingegen fokussieren sich häufig auf kurzfristige Endpunkte innerhalb eines begrenzten Zeitraums.(30)

Register können zudem flexibel an neue Fragestellungen und Hypothesen angepasst und erweitert werden, während Studien einem vorab definierten Untersuchungsprotokoll folgen. Diese Dynamik macht Register besonders geeignet für heterogene Krankheitsbilder wie beispielsweise Symptomen-Komplexe, wie die NC.

Des Weiteren werden Register oft im Rahmen der klinischen Routine geführt und sind dadurch ressourcenschonender, während Studien umfangreiche personelle und finanzielle Mittel für Durchführung, Monitoring und Auswertung erfordern.

Register stellen demnach eine Ergänzung zu konventionellen Studien dar, indem sie durch die Erfassung großer Patientenkohorten Langzeitverläufe und seltene Manifestationen dokumentieren und somit die klinische Versorgung realitätsnah abbilden. Registerbasierte Daten können eine wertvolle Grundlage für die Entwicklung und Überprüfung wissenschaftlicher Hypothesen darstellen. So lassen sich Registerdaten beispielsweise nutzen, um eine erste, kosteneffiziente Einschätzung hinsichtlich der Plausibilität einer Hypothese vorzunehmen. Diese vorläufige Bewertung kann als Basis für die Entwicklung eines fundierten Studiendesigns dienen und die Planung weiterführender Forschungsprojekte unterstützen. In bestimmten Fällen ermöglichen die vorhandenen Registerdaten sogar eine hinreichend belastbare statistische Auswertung, wodurch sich der Bedarf für eine separate prospektive Studie reduzieren oder gänzlich erübrigen kann.

1.3.2 Aspekte longitudinaler Register

Longitudinale Register zeichnen sich dadurch aus, dass sie über einen langen Zeitraum hinweg systematisch Daten zu einer definierten Patientengruppe erheben und somit den (natürlichen) Verlauf von Krankheiten, den Einfluss von Interventionen und langfristige Outcomes unter realen Versorgungsbedingungen abbilden können.

Longitudinale Registerstudien, können unter anderem mono- oder multizentrisch organisiert sein. Sie ermöglichen durch standardisierte Erhebungen zu definierten Zeitpunkten eine systematische Dokumentation von Veränderungen im Krankheitsverlauf und Gesundheitszustand der Teilnehmenden. Die wiederholte Datenerhebung kann dabei mittels klinischer Untersuchungen, strukturierter Befragungen sowie der Gewinnung von Biomaterialproben erfolgen. Die erhobenen Parameter können sowohl klinische Daten als auch Informationen zu Lebensstilfaktoren, Umwelt- und Genomdaten umfassen. Durch die regelmäßige Kontaktaufnahme über einen mehrjährigen Zeitraum hinweg wird eine kontinuierliche Nachverfolgung individueller Gesundheitsverläufe ermöglicht. Dies gewährleistet eine hohe Repräsentativität und liefert belastbare Daten für epidemiologische sowie versorgungswissenschaftliche Fragestellungen. Zwei exemplarische longitudinale Register mit unterschiedlichen Ansätzen sind das KUNO-Kids-Register und das CEDATA-Register.(32–35)

Die wiederholte und zeitlich langfristige Datenerhebung in longitudinalen Registern ermöglicht eine umfassende Dokumentation von Krankheitsverläufen und erlaubt damit eine präzise Beobachtung von Progression und Remission, z.B. bei chronischen Erkrankungen. Durch die Verknüpfung klinischer, labormedizinischer und bildgebender Informationen können relevante Risikofaktoren identifiziert und Ursache-Wirkungs-Beziehungen systematisch analysiert werden. Gleichzeitig lassen sich Wirksamkeit und Langzeitfolgen therapeutischer sowie präventiver Maßnahmen unter Alltagsbedingungen langfristig bewerten.

	KUNO-Kids-Register	CEDATA-GPGE-Register
Registertyp	Monozentrisch, multikausal	Multizentrisch, monokausal
Zentrum	Kinder-Universitätsklinik für Ostbayern (KUNO), Regensburg	Mehrere pädiatrische Zentren in Deutschland, Österreich und zukünftig Schweiz
Zielpopulation	Allgemeine Geburtskohorte	Kinder und Jugendliche mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen
Erhebungszeitraum	Geburt bis zum 18. Lebensjahr	Langfristige Nachverfolgung ab Diagnosestellung
Fokus	Breite Erfassung medizinischer, sozialer und umweltbezogener Einflussfaktoren	Spezifische Erfassung krankheitsspezifischer Verläufe und Therapieergebnisse
Datenumfang	Umfassend: klinisch, sozial, umweltbezogen, entwicklungsbezogen	Krankheitsbezogen: klinisch, laborchemisch, therapeutisch
Datendichte	Hoch, durch homogene Erhebung in einem Zentrum	Variabel, abhängig von Zentrum und Dokumentationspraxis
Standardisierung	Hoch, durch zentrale Durchführung	Erfordert überregionale Standardisierung
Externe Validität	Eingeschränkt durch regionale Begrenzung	Hoch, durch breite geografische Abdeckung
Interne Validität	Hoch, durch einheitliche Diagnostik und Dokumentation	Potenziell eingeschränkt durch Heterogenität der Zentren
Studiendesign	Beobachtend, breit angelegt	Beobachtend, krankheitsspezifisch fokussiert
Beitrag zur Versorgungsforschung	Breites Verständnis kindlicher Entwicklung und Einflussfaktoren	Tiefer Einblick in Versorgung und Verlauf spezifischer chronischer Erkrankungen
KUNO Kinder-Universitätsklinik für Ostbayern, CEDATA-GPGE pädiatrisches Register für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen der Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung		

Tabelle 3: Vergleich des KUNO-Kids-Registers und des CEDATA-GPGE-Registers (32–35)

Longitudinale Register stellen insbesondere bei seltenen Erkrankungen ein wesentliches Instrument zur systematischen Erfassung und Analyse klinischer Daten dar. Trotz der geringen Prävalenz ermöglichen sie durch langfristige und wiederholte Datenerhebungen die Generierung ausreichend großer Fallzahlen, um statistisch belastbare Aussagen treffen zu können.(28) Die kontinuierliche Dokumentation von Krankheitsverläufen und Therapieergebnissen liefert Erkenntnisse, die über den Informationsgehalt zeitlich begrenzter Einzelstudien hinausgehen.

Insbesondere bei seltenen Erkrankungen, deren natürliche Verläufe oft nur unzureichend beschrieben sind, ist eine langfristige Beobachtung unerlässlich, um Krankheitsdynamik, Prognose und Langzeitfolgen therapeutischer Interventionen adäquat zu erfassen.(30) Longitudinale Register können darüber hinaus die effiziente Planung und Durchführung klinischer Studien ermöglichen, indem sie die gezielte Identifikation und Rekrutierung geeigneter Patientenkohorten erleichtern.(29)

Durch die umfassende und strukturierte Erfassung von Daten können spezifische Fragestellungen direkt aus dem bestehenden Datensatz beantwortet werden. Dies erhöht die statistische Aussagekraft und reduziert den Aufwand für zusätzliche Datenerhebungen. Breitere Einschlusskriterien und die kontinuierliche Nachverfolgung tragen dazu bei, systematische Verzerrungen zu minimieren und die externe Validität der Ergebnisse zu stärken. Die große Datenmenge in longitudinalen Registern bietet zudem Potenzial für die Identifikation neuer Biomarker und genetischer Varianten.

Darüber hinaus leisten Register einen wichtigen Beitrag zur Versorgungsforschung. Der Vergleich versorgungsrelevanter Daten mit externen Quellen, etwa anderen Registern oder publizierten Studien, ermöglicht die Identifikation von Defiziten und unterstützt die Entwicklung sowie Implementierung evidenzbasierter Leitlinien. Dies trägt langfristig zur Qualitätssteigerung in der Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen bei.

1.4 Ziel dieser Arbeit

Ziel dieser Promotions-Arbeit ist die Entwicklung eines Registers für Kinder mit NC, namentlich des KUNO-Bili-kids-(KuBiki)-Registers. Ebenfalls erfolgt im Rahmen dieser Arbeit die Beschreibung des Kohortenprofils für das Register, sowie die Auswertung der zwischen dem 01. Januar 2010 und dem 31. Dezember 2015 erhobenen Daten einer exemplarischen Kohorte von den ersten 47 Patienten aus dem KuBiki-Register.

2 Patienten und Methoden

2.1 KuBiki-Projekt

Zur systematischen Erfassung klinischer Daten bei NC wurde das KUNO-Bili-kids-Projekt (KuBiki) an der Kinder-Universitätsklinik für Ostbayern (KUNO) in Regensburg etabliert. KUNO ist ein hochspezialisiertes Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin und, unter anderem, spezialisiert auf hepatobiliäre, sowie seltene Erkrankungen im Kindesalter (SEK-KUNO). SEK-KUNO ist ein integraler Bestandteil des Zentrums für seltene Erkrankungen der Universitätsklinik Regensburg (ZSER).(36,37)

Das KuBiki-Projekt besteht aus einem übergeordneten Register (KuBiki-Register), welches im Rahmen dieser Arbeit entwickelt wurde, mit im klinischen Alltag routinemäßig erhobenen Daten zu Patienten mit NC, der angeschlossenen KuBiki-Biobank mit Bioproben der entsprechenden Patienten, sowie der KuBiki-Studie in deren Rahmen zusätzliche klinische Untersuchungsergebnisse erhoben und gesammelt werden (siehe Abbildung 4).

Das Projekt wurde durch die Ethikkommission der Universität Regensburg genehmigt (KuBiki-Studie (21-2416-101); KuBiki-Biobank (21-2417-101)).

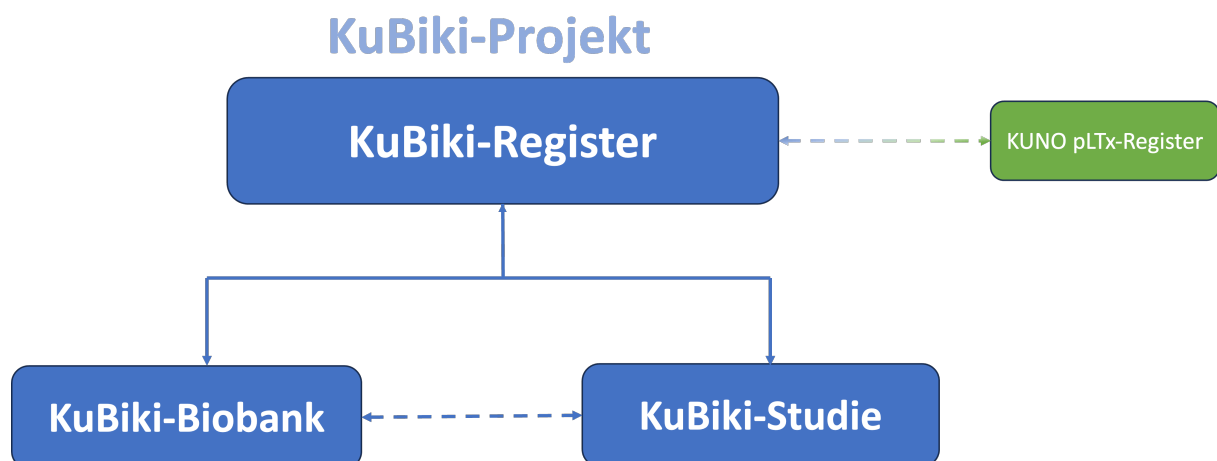


Abbildung 4: Überblick über das KuBiki-(KUNO Bili Kids)Projekt; KUNO Kinder Uniklinik Ostbayern, pLTx pädiatrische Lebertransplantation

2.1.1 KuBiki-Studiendesign

Die KuBiki-Studie steht in enger Kooperation mit der KuBiki-Biobank und dem übergeordneten KuBiki-Register. Im Register werden routinemäßig erhobene klinische, labormedizinische sowie bildgebende Parameter von Patienten mit NC dokumentiert. In der KuBiki Studie sollen zusätzliche nicht routinemäßig erhobene, Untersuchungsergebnisse von Patienten mit NC gewonnen werden. Die im Rahmen der KuBiki-Studie zusätzlich erhobenen Daten sollen auch zukünftigen Studien zu NC bereitgestellt werden. Diese Daten und von der KuBiki Biobank bereitgestellte Bioproben sollen Forschungsgruppen ermöglichen Projekte und zukünftige Fragestellungen zu NC zu bearbeiten.(38)

2.1.2 KuBiki-Biobank

Die Gewinnung von Bioproben für die Biobank soll im Rahmen von Routineuntersuchungen stattfinden. Dadurch besteht kein zusätzliches Risiko oder keine zusätzliche Belastung für die Patienten, somit auch z.B. kein zusätzliches Stechen für Blutentnahmen.(39)

2.2 Einschlusskriterien

In das KuBiki-Register werden alle Patienten mit der übergeordneten „Diagnose“ einer NC aufgenommen, definiert als konjugierte Hyperbilirubinämie $> 1 \text{ mg/dl}$ innerhalb der ersten drei Lebensmonate, sofern eine schriftliche Einwilligung vorliegt. Diese Einwilligung kann jederzeit widerrufen werden.

2.3 Information und Aufklärung

Im Rahmen der Erstvorstellung, werden die Sorgeberechtigten ausführlich von einem Mitglied des KuBiki-Teams über das KuBiki-Projekt informiert, anschließend kann die Einverständniserklärung ausgefüllt werden.

2.4 Ablauf der Datenerhebung

Die zugrunde liegenden Daten der hier vorgelegten Arbeit, wurden ausschließlich im Rahmen der medizinisch indizierten ambulanten oder stationären Aufenthalte erhoben.

2.5 Ablauf der Dateneingabe

Für die Erfassung der Daten wurde QNOME (app.qnome.eu) verwendet.⁽³²⁾ Zur Sicherstellung von verlässlichen und homogen erhobenen Datenpunkten, werden die Kinder von einer kleinen Gruppe von geschulten Ärzten des KUNO-Kinder-Leberzentrums untersucht und weiterbetreut. Die Dateneingabe erfolgt durch speziell für das KuBiki-Register geschulte wissenschaftliche Mitarbeiter.

2.6 Datenmanagement

Alle im Rahmen des Projekts erhobenen Patientendaten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden vom Studienleiter sicher verwahrt. Unmittelbar identifizierende Informationen wie Name, Geburtsdatum oder Anschrift werden nicht an Dritte weitergegeben. Personenbezogene Angaben werden durch einen individuellen Code ersetzt. Die pseudonymisierten Datensätze können fortlaufend in digitaler Form in das Dokumentationssystem QNOME eingepflegt werden.

2.7 KuBiki-Kohorte 2010-2015

Im Rahmen dieser Promotions-Arbeit wird eine exemplarische Teilkohorte von KuBiki-Patienten deskriptiv analysiert. Berücksichtigt wurden alle Fälle mit Erstvorstellung im Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2015, wobei ausschließlich Patienten eingeschlossen wurden, die zum Zeitpunkt der Erstvorstellung nicht älter als 90 Tage waren.

3 Ergebnisse

3.1 Registerentwicklung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Register für Patienten mit NC entwickelt, namentlich das KuBiki-Register. Das KuBiki-Register bildet die zentrale Datenbasis des KuBiki-Projekts und dokumentiert fortlaufend seit Januar 2010 medizinische Informationen von Patienten mit NC.

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen dieser Arbeit zu definierten Ereignissen (siehe Abbildung 5). Die Datenerhebung soll im Verlauf des Projekts auf alle weiteren ambulanten oder stationären Aufenthalte, unabhängig davon, ob diese geplant oder ungeplant sind, ausgeweitet werden.

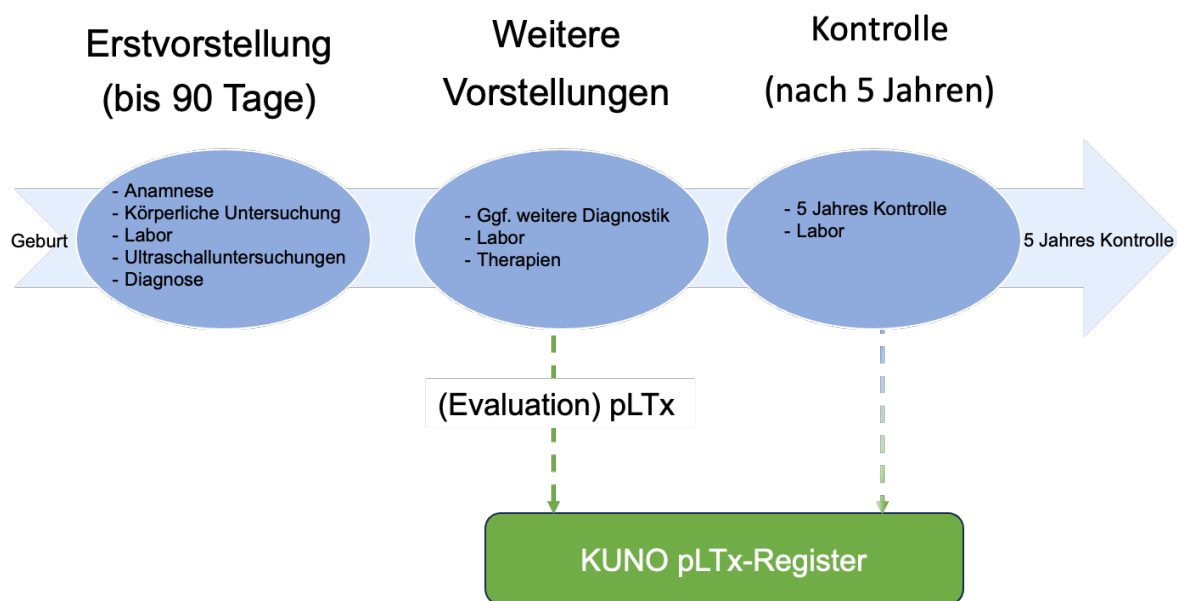


Abbildung 5: Aufbau des aktuellen KuBiki-Registers; NC neonatale Cholestase, KUNO Kinder Uniklinik für Ostbayern, pLTx pädiatrische Lebertransplantation

Die Dokumentation klinischer Daten (siehe Tabelle 4) im Rahmen des KuBiki-Registers soll zukünftig kontinuierlich bis zum vollendeten 18. Lebensjahr erfolgen.

3.1.1.1 Erstvorstellung

Sofern die initiale Vorstellung der Patienten innerhalb der ersten 90 Lebenstage erfolgt werden die Patienten in dem Register geführt. Im Rahmen der Erstvorstellung werden anamnestische Angaben, körperliche Untersuchungsbefunde, labormedizinische Parameter, sonographische Befunde sowie gegebenenfalls bereits vorliegende Diagnosen systematisch erfasst.

3.1.1.2 Weitere Diagnostik und/oder Therapie

Im weiteren Verlauf der Diagnostik werden zusätzliche Untersuchungen, falls erhoben oder notwendig, dokumentiert, darunter ERCP, Leberbiopsien und Ergebnisse molekulargenetischer Analysen. Bei Durchführung einer Hepatoportoenterostomie nach Kasai erfolgt eine detaillierte Erfassung im Register. Im Falle einer Evaluation oder Durchführung einer pLTx werden die Patienten in das separate pLTx-Register von KUNO überführt, wobei das KuBiki-Register als Schnittstelle fungiert.

3.1.1.3 Erste Kontrolluntersuchung

Die erste Kontrolluntersuchung findet nach Diagnosestellung bzw. weiterer Diagnostik und/oder Therapie im ersten Lebensjahr statt. Im Rahmen dieser Untersuchung werden Verlaufsdaten erhoben, insbesondere Informationen zu Wachstum und Gewicht sowie aktuelle labormedizinische Parameter. Zusätzlich wird dokumentiert, ob sich die Patienten weiterhin in Betreuung befinden.

3.1.1.4 Kontrolle nach 5 Jahren

Die Nachsorge im Alter von fünf Jahren dient der weiterführenden Beobachtung des Krankheitsverlaufs sowie der Erfassung von Entwicklungsparametern. Auch zu diesem Zeitpunkt wird erhoben, ob die Patienten weiterhin in Betreuung sind. Neben

labormedizinischen Verlaufsdaten werden erneut Wachstum und körperliche Entwicklung dokumentiert.

Erstvorstellung	Weitere Diagnostik/Therapie	Erste Kontrollvorstellung	Kontrolle nach 5 Jahren
Anamnese	pERCP	Entwicklung	Entwicklung
Körperliche Untersuchung	Offene Cholangiographie	Labor	Labor
Ultraschall Abdomen	Leberbiopsie		
	Humangenetik		
	Hepatoportoenterostomie nach Kasai		
	pLTx (Evaluation)		
pERCP pädiatrische endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie, pLTx pädiatrische Lebertransplantation			

Tabelle 4: Überblick erfasster Parameter im KuBiki-Register

3.2 Deskriptive Beschreibung der Daten

Im Folgenden wird eine retrospektive Teilgruppe der KuBiki-Register Kohorte beschrieben. Die Analyse der Daten beschränkt sich auf Patienten mit Erstvorstellung im Zeitraum vom 01. Januar 2010 bis zum 31. Dezember 2015.

	Median	IQR	Q1	Q3
Alter bei Erstvorstellung (in Tagen)	47	34	28,5	62,5
Länge bei Geburt (in cm)	50	3	49	52
Geburtsgewicht (in Gramm)	3175	805	2685	3490
Gestationsalter (in Wochen)	38	3	38	41
IQR Interquartilsabstand; Q1 erstes Quartil; Q3 drittes Quartil				

Tabelle 5: Beschreibung der KuBiki-Kohorte 2010-2015

Biologisches Geschlecht	Alle N=47	Davon nicht GGA N=19	GGA N=28
weiblich	22	6	16
männlich	25	13	12
GGA Gallengangsatresie			

Tabelle 6: Geschlechterverteilung der KuBiki-Kohorte 2010-2015, exemplarisch zusätzlich anhand der Gallengangsatresie

Pathomechanismus	Diagnose	
Obstruktive Cholestase	- Gallengangsatresie - Gallengangshypoplasie - syndromal - nicht-syndromal - Syndrom der eingedickten Galle - Cholangiozystische Malformationen	- N= 28 - N= 10 - N= 4 - N= 6 - N= 2 - N= 2
Hepatozelluläre Schädigung	- Metabolische Erkrankungen - Zystische Fibrose - Alpha-1-Antitrypsin Mangel - Endokrinopathien - Hyperinsulinismus	- N= 4 - N= 1 - N= 3 - N= 1 - N= 1
		- N= 47

Tabelle 7: Absolute Anzahl der Diagnosen in der KuBiki-Kohorte von 2010-2015

Zeitpunkt des Ausscheidens	Alle N=15		Davon nicht GGA N=12		GGA N=3	
Nach Erstvorstellung	6	12,8 %	6	12,8 %	0	0 %
Nach Kasai-OP	1	2,1 %	1	2,1 %	0	0 %
Nach erster Kontrolle	6	12,8 %	5	10,6 %	1	2,1 %
Nach pLTx	2	4,3 %	0	0 %	2	4,3 %
Verstorben (nach pLTx)	0	0 %	0	0 %	2	4,3 %
GGA Gallengangsatresie, Kasai-OP Hepatoportoenterostomie nach Kasai, pLTx pädiatrische Lebertransplantation						

Tabelle 8: Übersicht der ausgeschiedenen Patienten in der KuBiki-Kohorte 2010-2015, relativ und absolut. Exemplarisch zusätzlich anhand der Gallengangsatresie

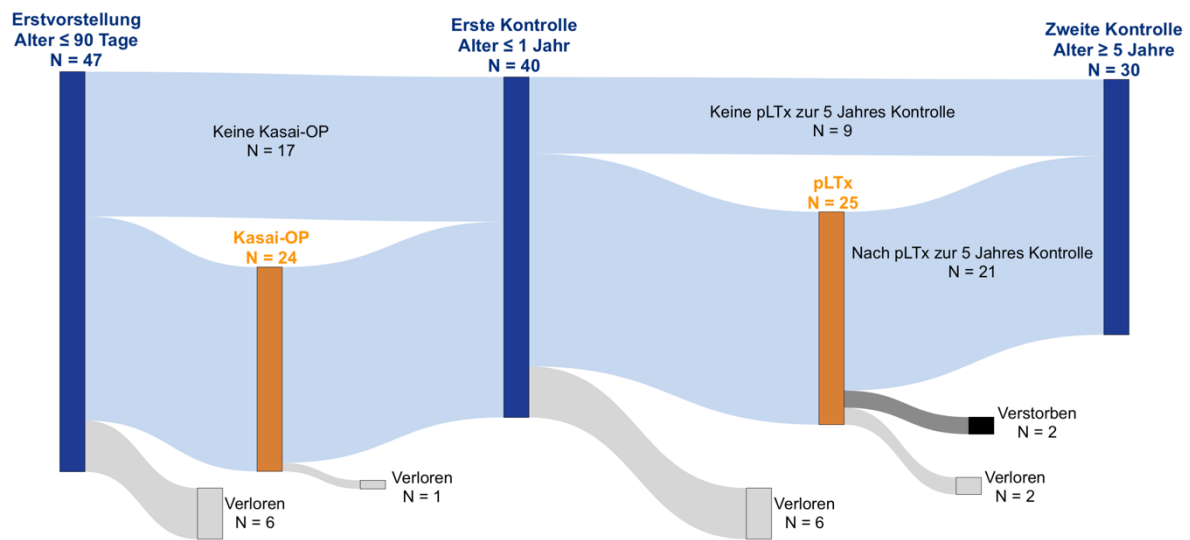


Abbildung 6: Graphische Auswertung der Patienten der KuBiki-Kohorte 2010-2015 mit allen Diagnosen; Kasai-OP Hepatoportoenterostomie nach Kasai, pLTx pädiatrische Lebertransplantation

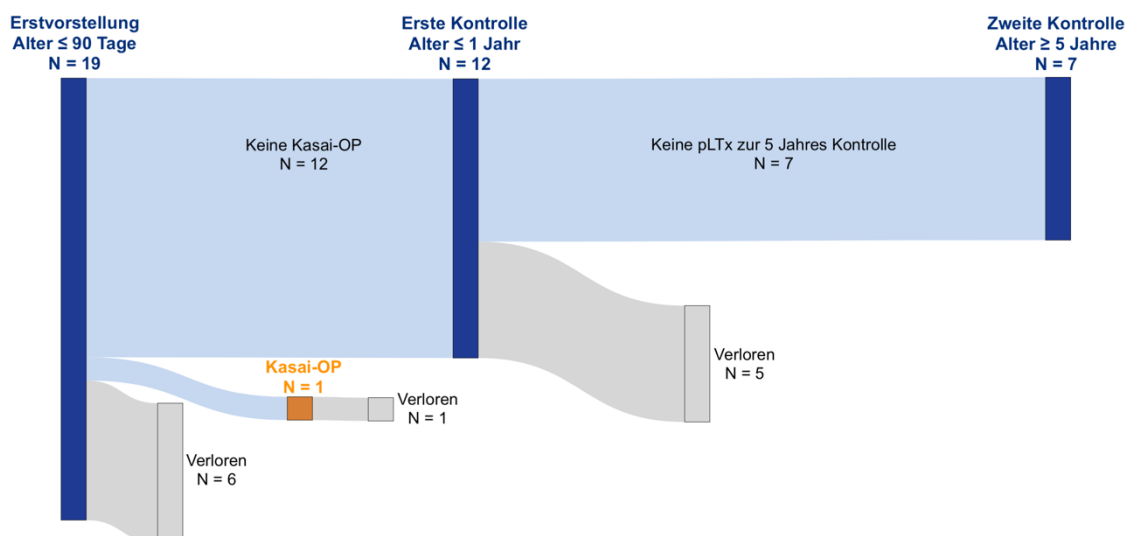


Abbildung 7: Graphische Auswertung der Patienten der KuBiki-Kohorte 2010-2015, exemplarische Betrachtung aller gestellten Diagnosen außer der Gallengangsatriesie; Kasai-OP Hepatoportoenterostomie nach Kasai, pLTx pädiatrische Lebertransplantation

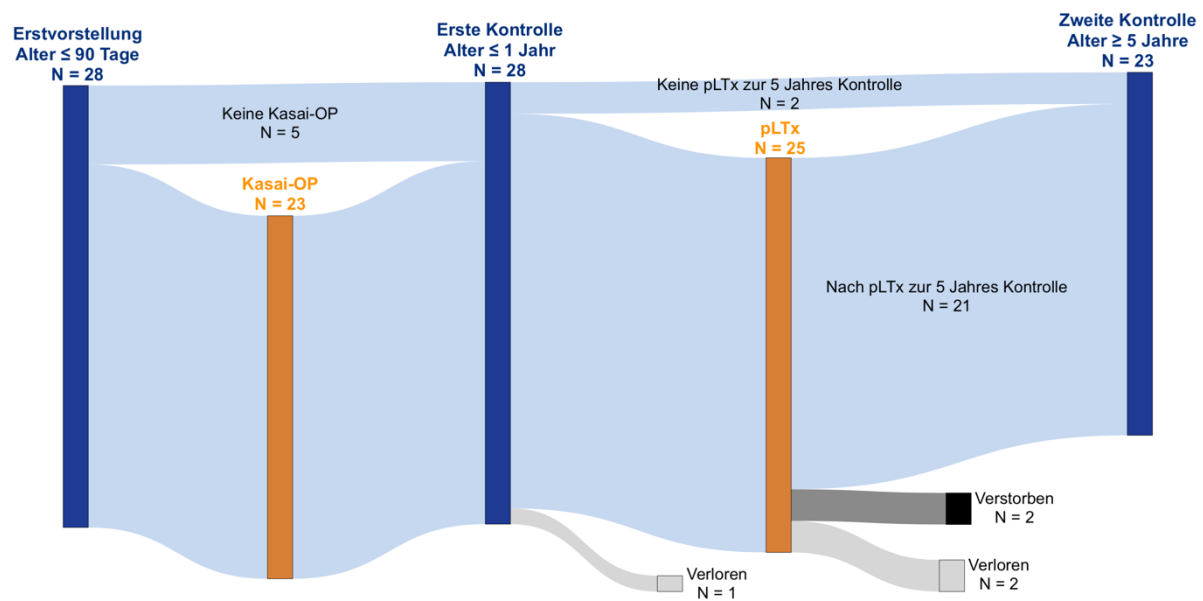


Abbildung 8: Zeitlicher Ablauf der KuBiki-Kohorte 2010-2015, exemplarische Betrachtung ausschließlich der Gallengangsatresie; Kasai-OP Hepatoportoenterostomie nach Kasai, pLTx pädiatrische Lebertransplantation

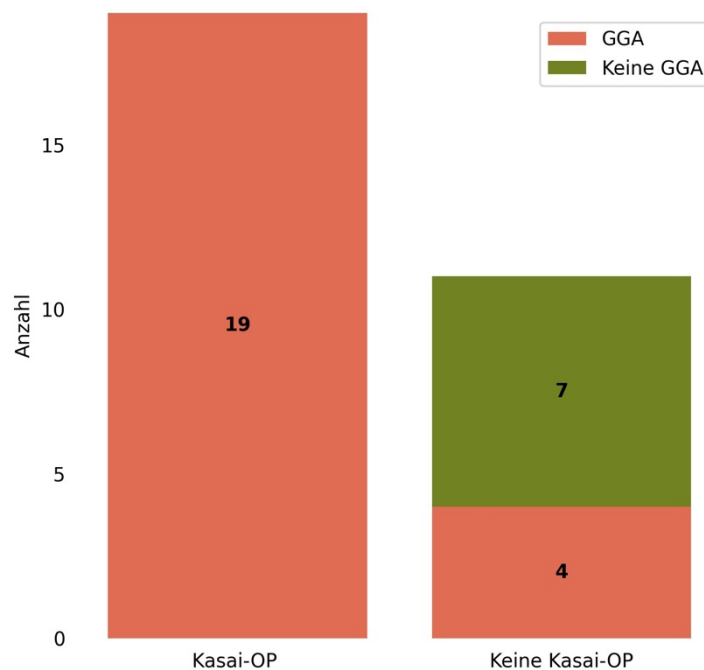


Abbildung 9: Balkendiagramm zur graphischen Darstellung der Verteilung von Hepatoportoenterostomien nach Kasai aller Patienten der KuBiki-Kohorte 2010-2015, die zur zweiten Kontrolle (nach 5 Jahren) noch in Behandlung waren; GGA Gallengangsatresie, Kasai-OP Hepatoportoenterostomie nach Kasai

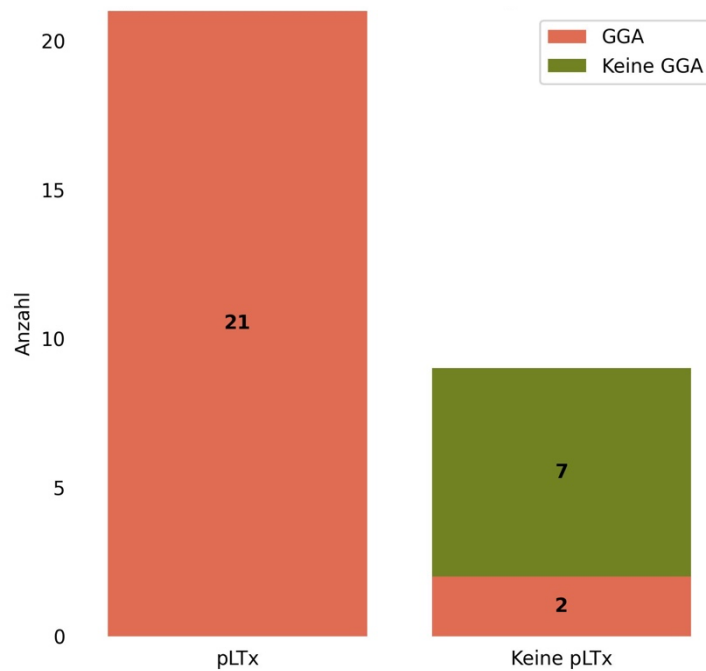


Abbildung 10: Balkendiagramm zur graphischen Darstellung der Verteilung von pLTx aller Patienten der KuBiki-Kohorte 2010-2015, die zur zweiten Kontrolle (nach 5 Jahren) noch in Behandlung waren; GGA Gallengangsatresie, pLTx pädiatrische Lebertransplantation

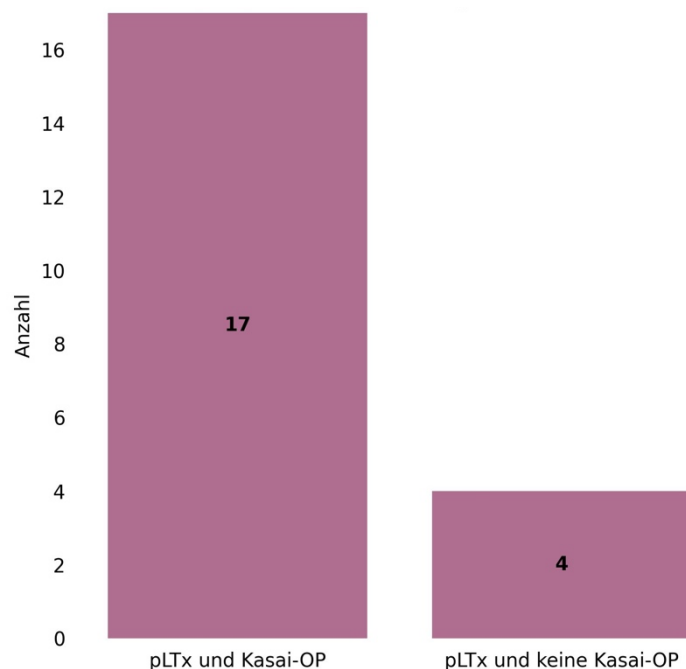


Abbildung 11: Balkendiagramm zur graphischen Darstellung der Verteilung von pLTx und Hepatoportoenterostomie nach Kasai aller Patienten der KuBiki-Kohorte 2010-2015, die zur zweiten Kontrolle (nach 5 Jahren) noch in Behandlung waren;

GGA Gallengangsatresie, pLTx pädiatrische Lebertransplantation, Kasai-OP und Hepatopertoenterostomie nach Kasai

Die Auswertung der beschriebenen Kohorte ist mit R und Python erfolgt.

4 Diskussion

4.1 Das KuBiki-Register im Vergleich zu anderen Registern

4.1.1 Bestehende Register

Bestehende Register im Bereich pädiatrischer Lebererkrankungen konzentrieren sich primär auf die GGA als isolierte Diagnose. So vereint das US-amerikanische „Childhood Liver Disease Research and Education Network“ (CHiLDREN) mehrere Konsortien wie das „Biliary Atresia Research Consortium“ (BARC), das „Cholestatic Liver Disease Consortium“ (CLiC) sowie aktuelle Studien zur zystischen Fibrose, mit dem Ziel, klinische und genetische Daten zu GGA und verwandten Erkrankungen zu erfassen.⁽⁴⁰⁾ Auch das „European Biliary Atresia Registry“ (EBAR), das „Canadian Biliary Atresia Registry“ (CBAR) sowie das „Japanese Biliary Atresia Registry“ (JBAR) fokussieren sich ausschließlich auf GGA und diesbezüglicher Forschung.^(41–43)

4.1.2 Monozentrisches Design im Vergleich zu multizentrischem Design

Bei den oben genannten Registern, CHiLDREN, EBAR, CBAR oder JBAR, handelt es sich ausschließlich um multizentrische Register.^(40–43) Multizentrische Register sind Datenbanken, die Informationen aus örtlich verschiedenen medizinischen Zentren bündeln, mit dem Ziel, die Fallzahl zu erhöhen und eine breitere Repräsentation klinischer Realitäten zu ermöglichen.

Multizentrische Register können von großen Fallzahlen und einer breiten geografischen Abdeckung profitieren, was ihre externe Validität und epidemiologische Aussagekraft stärkt. Diese Vorteile gehen jedoch mit methodischen Herausforderungen einher. Unterschiedliche diagnostische Standards, uneinheitliche Dokumentationspraktiken, variierende klinische Routinen und zahlreiche unterschiedliche Untersucher zwischen den beteiligten Zentren führen zu Inkonsistenzen in der Datenerhebung. Zudem unterscheiden sich die durch ein Register abgedeckten geografischen Regionen häufig hinsichtlich Lebensstil, Umweltfaktoren und Versorgungsstrukturen, was sich direkt auf die Prävalenz bestimmter Erkrankungen sowie auf deren klinischen Verlauf auswirken kann. Vor

allem bei seltenen und heterogenen Krankheitsbildern wie der NC kann dies die Vergleichbarkeit der Daten erheblich einschränken und die Aussagekraft einzelner Parameter mindern.

Das KuBiki-Register verfolgt stattdessen ein bewusst monozentrisches Design, das auf methodische Stringenz, standardisierte Abläufe, eine hohe Datenkonsistenz und wenige hochspezialisierte Untersucher ausgerichtet ist. Diagnosen werden durch ein für NC hochspezialisiertes Team gestellt, das standardisierte diagnostische Verfahren unter kontrollierten Bedingungen anwendet. Histopathologische und bildgebende Untersuchungen sowie die Entnahme und Verarbeitung von Bioproben erfolgen interdisziplinär durch eine klar definierte Expertengruppe. Konsekutiv sind die erhobenen Datenpunkte einheitlich, reproduzierbar und qualitätsgesichert. Diese Homogenität erhöht die interne Validität und schafft eine belastbare Grundlage für die Analyse longitudinaler Verläufe, die Identifikation von Risikofaktoren und die Bewertung therapeutischer Interventionen.

Darüber hinaus, ermöglicht die in der KUNO prävalente enge Betreuung der Patienten, eine strukturierte Verlaufsdokumentation mit hoher Datendichte. Dies ist besonders relevant bei seltenen Erkrankungen, wie der NC, bei denen jede einzelne Beobachtung wissenschaftlich bedeutsam ist. Das monozentrische Setting reduziert zudem das Risiko systematischer Verzerrungen, wie sie durch unterschiedliche Einschlusskriterien oder uneinheitliche Diagnosestandards in multizentrischen Studien entstehen können.

4.1.3 Monokausales Design im Vergleich zu multikausalem Design

Ein weiterer Unterschied besteht in der monokausalen Ausrichtung der oben beschriebenen Register EBAR, CBAR und JBAR.(41–43) Diese multizentrisch organisierten Register fokussieren sich ausschließlich auf eine einzelne Entität der NC, nämlich die GGA. Dieser enge Fokus ermöglicht die Erhebung großer Datenmengen und eine detaillierte Analyse spezifisch für die GGA.

Demgegenüber verfolgt das KuBiki-Register einen multikausalen Ansatz, bei dem die NC als übergeordneter Symptomkomplex betrachtet wird. Zwar stellt die GGA die häufigste Ursache dieser dar, sie ist jedoch nicht die einzige Ätiologie.(6,7) Durch die breitere Einschlussstrategie ermöglicht das KuBiki-Register eine differenzierte Darstellung des gesamten NC-Spektrums und bietet die Möglichkeit, auch seltenere Krankheiten longitudinal zu erfassen. Dieser umfassendere Ansatz trägt dazu bei, die Vielfalt der zugrunde liegenden Erkrankungen systematisch zu dokumentieren und deren klinische Verläufe besser zu verstehen.

Ebenfalls wird durch die Klassifikation nach Symptomclustern, anstelle vordefinierter Diagnosen, das Risiko diagnostischer Verzerrungen reduziert und die Wahrscheinlichkeit erhöht, auch seltene oder atypische Verläufe zu erfassen. Zusätzlich verringert dieser globale NC-orientierte Ansatz das Risiko, Mehrfachdiagnosen zu übersehen, da das Register sich nicht ausschließlich auf eine führende Verdachtsdiagnose fokussiert wird. Ziel ist es, ein umfassenderes Verständnis der Ätiologie von NC zu gewinnen, die frühzeitige Diagnosestellung zu verbessern und potenzielle Surrogatmarker zu identifizieren. Dieser strategische Perspektivwechsel erlaubt es, über die Grenzen einzelner Krankheitsbilder hinauszublicken und die NC als klinisches Syndrom systematisch zu analysieren.

4.2 Herausforderungen des KuBiki-Registers

Ein kritischer Punkt betrifft die Repräsentativität der erhobenen Daten. Monozentrische Register, bieten zwar eine hohe Datenqualität und diagnostische Konsistenz, sind jedoch in ihrer Generalisierbarkeit limitiert. Die Gefahr eines Selektionsbias besteht insbesondere dann, wenn vorwiegend schwer erkrankte oder spezifisch therapiebedürftige Patienten erfasst werden, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtpopulation einschränken kann.

Darüber hinaus stellen datenschutzrechtliche und ethische Anforderungen, insbesondere in der Kinder- und Jugendmedizin, eine komplexe Herausforderung dar. Die Einhaltung der Datenschutz-Grundverordnung sowie die altersgerechte und

verständliche Aufklärung der Sorgeberechtigten sind essenziell, aber in der Praxis nicht immer einfach umzusetzen.(31) Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurden für das KuBiki-Register spezifische Aufklärungsbögen entwickelt, die sich hinsichtlich sprachlicher Komplexität und Zielgruppe unterscheiden. Neben vereinfachten Versionen in mehreren Sprachen für Eltern, existieren auch altersadaptierte Bögen für die betroffenen Kinder selbst, um eine informierte Einwilligung entsprechend dem Entwicklungsstand zu ermöglichen.(38,39)

Die langfristige Bindung der Patienten stellt ebenfalls eine Herausforderung dar. Über die Jahre können „Drop-outs“ auftreten, etwa durch Wohnortwechsel, Wechsel der Versorgungseinrichtung oder fehlende Nachsorge, was die Vollständigkeit der Datensätze und damit die Aussagekraft der Langzeitanalysen beeinträchtigen kann.(31) Dieser Aspekt ist jedoch nicht registerspezifisch, sondern betrifft grundsätzlich jede Form der longitudinalen Datenerhebungen. Zur Minimierung dieses „Bias“ sind strukturierte Nachsorgekonzepte, eine enge Anbindung der Familien an das betreuende Zentrum sowie eine transparente Kommunikation über den wissenschaftlichen und klinischen Nutzen der Registerteilnahme essenziell. Ebenfalls kann eine automatisierte Erinnerungsfunktion an den nächsten Nachsorgetermin erstellt werden, welche möglicherweise die langfristige Compliance der Patienten erhöht.

4.3 Kritische Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Teilnehmerverluste und deren Einfluss auf die Datenvalidität

Vor allem bei seltenen Erkrankungen wie den, der NC zugrunde liegenden Erkrankungen, bei der die Fallzahlen naturgemäß begrenzt sind, stellt der Verlust einzelner Patienten während der Nachbeobachtung ein besonders gravierendes Problem dar. In der vorliegenden Erhebung betrifft dies insgesamt 15 Patienten, die nach initialer Vorstellung im Verlauf nicht zu weiteren Untersuchungen zurückgekehrt sind. Während solche Drop-outs in jeder Form der longitudinalen Datenerhebung auftreten können, wiegt ihr Einfluss bei kleinen Kohorten deutlich schwerer. (siehe Abbildung 6)

Auffällig ist, dass In der exemplarisch analysierten Kohorte, Kinder mit GGA seltener aus dem Register ausgeschieden sind als Patienten mit anderen NC-Diagnosen. Von den 15 Drop-outs entfielen lediglich drei auf die GGA, die übrigen zwölf auf andere Diagnosen (siehe Tabelle 8). Ein möglicher Grund hierfür ist die vergleichsweise hohe Therapiebedürftigkeit bei GGA (siehe Abbildung 9 und Abbildung 10). Bis zu 80 % der betroffenen Kinder benötigen im Verlauf, nach ggf. erfolgreicher Hepatopertoenterostomie nach Kasai eine pLTx.(44,45)

In der hier analysierten Kohorte von 28 Kindern mit GGA, erhielten 23 eine Hepatopertoenterostomie nach Kasai, davon wiederum 21 eine pLTx innerhalb der ersten fünf Lebensjahre. Insgesamt wurde bei 25 Patienten eine pLTx durchgeführt, alle mit der Diagnose GGA (siehe Abbildung 6 und Abbildung 8). Dies zeigt auch hier, dass die GGA die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation ist.(19)

Jeder fehlende Datenpunkt, wie die hier im Verlauf von fünf Jahren ausgeschiedenen 15 Patienten, reduziert in kleinen Kohorten die statistische Aussagekraft signifikant und kann die Validität von Analysen erheblich beeinträchtigen. Beispielsweise kann durch den Klinikwechsel von Patienten ein versteckter Bias in den durch das Register erhobenen Daten entstehen. So kann beispielsweise die Letalität nicht richtig bestimmt werden, sofern einige Patienten Ihre Behandlung an anderen Krankenhäusern oder Zentren fortsetzten. Dies stellt ein inhärentes Problem von allen Registern dar, welche nicht global alle Krankenhäuser und Zentren umfassen. Der Verlust einzelner Fälle kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die nicht nachverfolgten Patienten systematisch andere klinische Charakteristika oder Verläufe aufweisen als jene, die regelmäßig kontrolliert wurden. Dies kann die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränken. Für eine Auswertung der Daten aus dem Register muss daher zwingend der mögliche Bias in den Daten berücksichtigt werden und bei Bedarf dafür korrigiert werden.

4.3.2 Diskussion der Registerkohorte

Eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse kann sich aus dem hochspezialisierten Charakter von KUNO ergeben, das als eines der wenigen zugelassenen Zentren für pLTx in Deutschland fungiert.(46) Darüber hinaus ist KUNO ein Zentrum für seltene Erkrankungen im Kinder- und Jugendalter (SEK-KUNO) und auf hepatobiliäre Erkrankungen spezialisiert.(36) Diese Spezialisierung führt zu einer Verzerrung zugunsten der Aufnahme komplexerer Fälle und mehr Fälle von obstruktiver Cholestase in das KuBiki-Register. Viele Patienten wurden bereits extern mit einer NC bzw. einer obstruktiven Cholestase, bzw. einer GGA diagnostiziert, als sie an KUNO überwiesen wurden. Dies könnte auch den relativ hohen Anteil von Patienten mit GGA (60 %) im Vergleich zu anderen Übersichtsarbeiten erklären, die 25 % und 41 % umfassen.(6,7) Ebenfalls könnte der hohe Anteil an GGA-Patienten darauf zurückzuführen sein, dass betroffene Kinder in Deutschland in spezialisierten Zentren betreut werden sollen, von denen es bundesweit nur wenige gibt.(14,47,48)

Die im KuBiki-Register erfassten Patienten könnten, unter anderem aufgrund der spezialisierten Ausrichtung des Zentrums, eine Überrepräsentation von Fällen mit höherem Schweregrad und potenziell ungünstigeren klinischen Verläufen sein. Zudem werden einzelne Patienten gezielt zur weiteren Therapie, beispielsweise im Rahmen einer Hepatoportoenterostomie nach Kasai oder einer pLTx, an das Zentrum überwiesen. So wurde bei vier Patienten mit GGA, welche nach fünf Jahren noch in Behandlung waren, ausschließlich eine pLTx durchgeführt, ohne vorherige Hepatoportoenterostomie nach Kasai im KUNO-Zentrum (siehe Abbildung 11). Insgesamt erhielten 25 von 28 Patienten mit GGA (92,6 %) eine pLTx im Zeitraum von fünf Jahren. In anderen Arbeiten aus Frankreich und England zeigte sich, dass im Langzeitverlauf nur bis zu 80% der Kinder mit einer GGA, nach ggf. erfolgreicher Hepatoportoenterostomie nach Kasai, eine pLTx benötigten oder erhielten.(44,45) Im Vergleich dazu, zeigt eine ähnliche Studie zur GGA eine Transplantationsrate von sogar lediglich 68%, allerdings innerhalb eines Beobachtungszeitraums von fünf Jahren.(49) Der in dieser Kohorte besonders hohe Anteil an früh transplantierten Kindern (92,6 %) könnte damit zusammenhängen, dass KUNO eines der wenigen in Deutschland zertifizierten Zentren für pLTx ist. Im weiteren Verlauf verstarben zwei Patienten der KuBiki-Kohorte mit der Diagnose GGA im Alter von 181 bzw. 414 Tagen

nach erfolgter pLTx. Dies entspricht einer Letalität von 0,8 % unter den transplantierten Kindern. In einer Vergleichsstudie lag das Fünf-Jahres-Überleben nach pLTx bei GGA bei 96 %, was auf eine insgesamt geringere Letalität in der KuBiki-Kohorte für GGA hindeutet.(49) Diese Unterschiede deuten darauf hin, dass die Zusammensetzung der Registerkohorte von der allgemeinen Population der GGA- und auch konsekutiv der NC-Fälle abweichen könnte, und damit die Repräsentativität der Daten einschränkt.

Ein Patient mit Gallenganghypoplasie erhielt im Verlauf eine Hepatoportoenterostomie nach Kasai. Er ist der einzige Patient innerhalb der Kohorte der nicht an GGA erkrankt ist, bei dem dieser Eingriff durchgeführt wurde. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass bei einer ausgeprägten Form der Gallenganghypoplasie eine Hepatoportoenterostomie nach Kasai erforderlich sein kann, um den Gallefluss zu rekonstruieren. Im weiteren Verlauf kehrte dieser Patient jedoch nicht mehr zu weiteren Kontrollen zurück, möglicherweise weil der Gallefluss durch die Operation zufriedenstellend wiederhergestellt werden konnte.

In der hier dargestellten Auswertung der Daten zur KuBiki-Kohorte 2010-2015 ist das Patientenalter bei Erstvorstellung auf 90 Tage restriktiert. Diese altersbezogene Einschränkung wurde aufgrund von Ressourcenüberlegungen und Praktikabilitätsgründen zunächst eingeführt. Daher ist es wichtig zu beachten, dass die hier dargestellte Kohorte von 2010-2015 des KuBiki-Registers nicht alle Kinder mit NC umfasst, wodurch Fälle bei älteren Säuglingen ausgeschlossen wurden, die unterschiedliche klinische Merkmale und Ergebnisse aufweisen können.

4.4 Ziele des Registers

Ein zentrales Ziel des KuBiki-Registers ist die strukturierte und langfristige Datensammlung zur NC, um ein umfassendes Verständnis dieser heterogenen Krankheitsgruppe zu ermöglichen.

Die Seltenheit der Erkrankungen erschwert die Durchführung aussagekräftiger Studien, da die statistische Aussagekraft begrenzt ist. Das KuBiki-Register wurde

konzipiert, um diese Limitationen zu überwinden und ermöglicht eine kontinuierliche, longitudinale Datenerhebung, ein Vorgehen, das mit klassischen Studienmethoden nicht realisierbar ist.(5,12,50)

So sollen zukünftig auch ältere Kinder, als bisher 90 Tage bei Erstvorstellung, in das KuBiki-Register mit aufgenommen werden. Ebenfalls soll zukünftig das KuBiki-Register auf eine kontinuierliche Datenerhebung bis zum 18. Lebensjahr ausgeweitet werden. In diesem Zeitraum sollen alle stationären und ambulanten Aufenthalte, geplant oder ungeplant, dokumentiert werden. So kann eine flächendeckende Langzeitbeobachtung der NC Patienten erfolgen (siehe Abbildung 12).

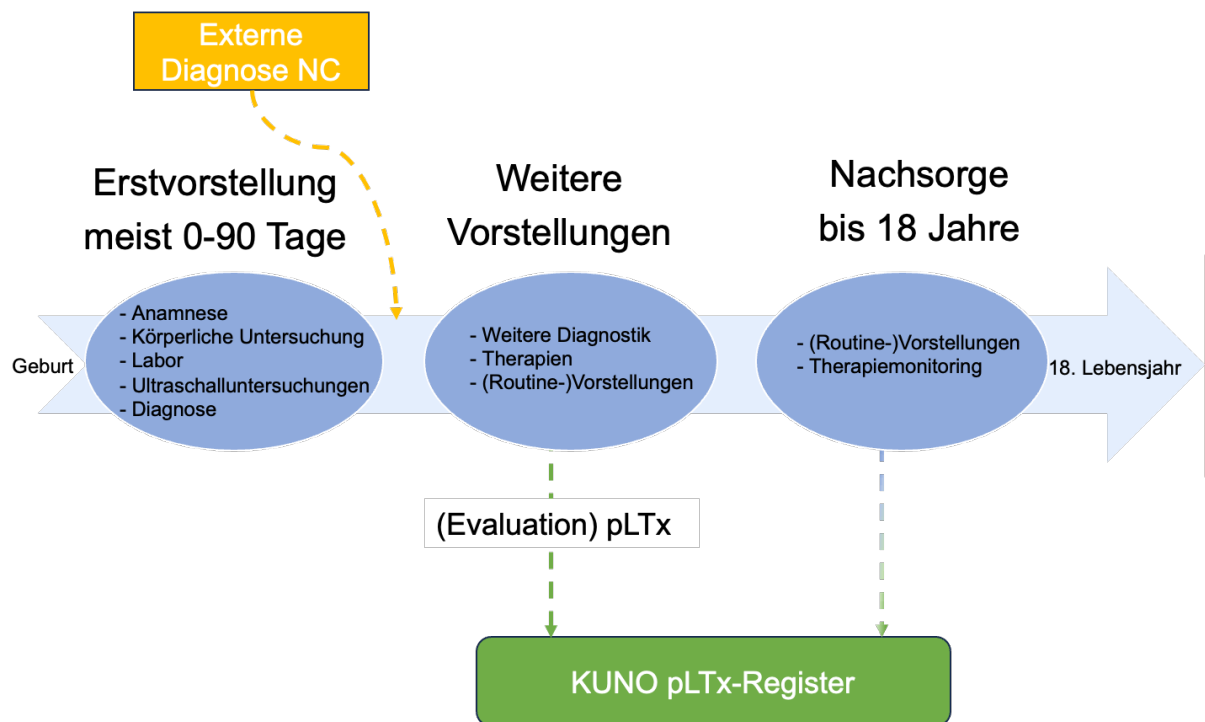


Abbildung 12: Zukünftiger Ausbau des KuBiki-Registers; KUNO Kinder Uniklinik für Ostbayern, NC neonatale Cholestase, pLTx pädiatrische Lebertransplantation

Trotz der etablierten Bestimmung des direkten Bilirubins als diagnostischer Marker fehlen bislang geeignete Biomarker zur frühzeitigen Erkennung der GGA.(51) Die Identifikation solcher Marker stellt eine vielversprechende Perspektive für zukünftige wissenschaftliche Arbeiten dar, dies könnte mittels der longitudinalen und breiten Datensammlung im Rahmen des KuBiki-Registers erleichtert werden.

Ein weiteres Ziel ist das vertiefte Verständnis von NC assoziierten seltenen Erkrankungen, über die GGA hinaus. Durch die strukturierte Erfassung und langfristige Beobachtung auch seltenerer Krankheitsbilder innerhalb eines spezialisierten hepatobiliären Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin, kann eine erweiterte Datenbasis generiert werden, die aufgrund der geringen Fallzahlen sonst nicht möglich wäre. Die Kombination langfristiger klinischer Verlaufsdaten mit Bioproben aus der KuBiki-Biobank ermöglicht eine umfassende longitudinale Analyse.

4.5 Ausblick

Die Etablierung des KuBiki-Registers eröffnet weitreichende Perspektiven für die zukünftige Forschung im Bereich der NC. Durch die strukturierte und langfristige Erhebung klinischer, labormedizinischer und bildgebender Daten entsteht eine wertvolle Grundlage für die multidisziplinäre Analyse komplexer Krankheitsverläufe. Insbesondere die geplante Verknüpfung mit weiteren Fachdisziplinen der Kinder- und Jugendmedizin ermöglicht eine ganzheitliche Betrachtung der Auswirkungen von NC auf andere Organsysteme, wie etwa das kardiovaskuläre oder zentrale Nervensystem.(38,39)

Ebenfalls ermöglicht die Dokumentation der Entitäten der NC, neben GGA, eine systematische longitudinale Beobachtung, welche für die weitere Erforschung der zugrunde liegenden Krankheiten essenziell ist.

Mit zunehmender Fallzahl und wachsender Datenbasis wird es perspektivisch möglich sein, statistisch belastbare Aussagen zur Therapieeffektivität und Krankheitsprogression bei auch seltenen Diagnosen der NC zu treffen.

Insbesondere die longitudinale Erfassung erlaubt es, retrospektiv zu analysieren, inwiefern Änderungen in der klinischen Praxis, etwa Anpassungen von Leitlinien oder neuen therapeutischen Ansätzen, zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse führen können. Ein Rückgang der Letalität oder eine Verlängerung

transplantationsfreier Intervalle können so mit konkreten Maßnahmen korreliert und wissenschaftlich belegt werden.

Darüber hinaus bietet das Register die Möglichkeit, Versorgungsrealitäten abzubilden und potenzielle Versorgungslücken zu identifizieren. Die kontinuierliche Dokumentation von Wachstum, Entwicklung und Lebensqualität stellt eine wichtige Grundlage für die Weiterentwicklung individualisierter Therapieansätze dar.

Ebenso bietet die systematische Datenerhebung die Möglichkeit, potenzielle Surrogatmarker zu identifizieren, die zukünftig als prognostische Indikatoren oder therapeutische Entscheidungsgrundlagen dienen können.

5 Zusammenfassung

Die NC umfasst eine Gruppe potenziell lebensbedrohlicher Lebererkrankungen im jungen Säuglingsalter, deren Prognose stark von einer frühzeitigen Diagnosestellung und spezialisierten Therapie abhängt. Bei fortgeschrittener Erkrankung stellt die pLTx häufig die einzige (kurative) Option dar.

Das hier vorgestellte, und im Umfang dieser Arbeit entwickelte KuBiki-Register, ermöglicht eine strukturierte und langfristige Erfassung klinischer Verläufe der NC, perspektivisch bis zum 18. Lebensjahr. Es schafft eine Datenbasis zur NC, die nicht nur die Versorgungsforschung stärkt, sondern auch die Grundlage für interdisziplinäre Projekte bildet. Trotz Herausforderungen wie der langfristigen Patientenbindung zeigt sich bereits jetzt das Potenzial des Registers für eine nachhaltige Datensammlung von Kindern mit NC.

Mit wachsender Datenmenge in dem KuBiki-Register lassen sich künftig belastbare Aussagen zur Prognose, Therapieeffektivität und Krankheitsverläufen treffen. Darüber hinaus besteht die Chance, potenzielle Surrogatmarker zu identifizieren, die als Grundlage für individualisierte Therapieentscheidungen und prognostische Einschätzungen dienen können.

6 Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

NC	neonatale Cholestase
GGA	Gallengangsatresie
pERCP	pädiatrische endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
pLTx	pädiatrische Lebertransplantation
Kasai-OP	Hepatoportoenterostomie nach Kasai
KUNO	Kinder-Uniklinik für Ostbayern in Regensburg
KuBiki-Register	KUNO-Bili-kids-Register

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mögliche Ätiologien einer neonatalen Cholestase (NC), adaptiert nach Melter et al. „Das gelbe Baby“ 2024.....	9
Tabelle 2: Diagnostische Parameter im Rahmen der Stufendiagnostik bei neonataler Cholestase, adaptiert nach Grothues et al. „Lebenspende Lebertransplantation beim Kind und Jugendlichen“ 2023.....	15
Tabelle 3: Vergleich des KUNO-Kids-Registers und des CEDATA-GPGE-Registers (32–35).....	21
Tabelle 4: Überblick erfasster Parameter im KuBiki-Register	29
Tabelle 5: Beschreibung der KuBiki-Kohorte 2010-2015	30
Tabelle 6: Geschlechterverteilung der KuBiki-Kohorte 2010-2015, exemplarisch zusätzlich anhand der Gallengangsatresie	30
Tabelle 7: Absolute Anzahl der Diagnosen in der KuBiki-Kohorte von 2010-2015 ...	31
Tabelle 8: Übersicht der ausgeschiedenen Patienten in der KuBiki-Kohorte 2010-2015, relativ und absolut. Exemplarisch zusätzlich anhand der Gallengangsatresie.	31

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Bilirubinstoffwechsels aus „Pädiatrie Grundlagen und Praxis“ Band 2, Hoffmann et al. 2020, Seite 596; ER endoplasmatisches Retikulum	7
Abbildung 2: Stuhlfarbkarte im Rahmen der KUNO-(Kinder-Uniklinik für Ostbayern)Kids-Kohorte.....	10
Abbildung 3: Diagnostischer Stufenalgorithmus bei neonataler Cholestase (NC) aus Melter et al. 2024 „Das gelbe Baby“; ERCP endoskopische retrograde Cholangiographie, GGA Gallengangsatesie, DD Differenzialdiagnose	12
Abbildung 4: Überblick über das KuBiki-(KUNO Bili Kids)Projekt; KUNO Kinder Uniklinik Ostbayern, pLTx pädiatrische Lebertransplantation	23
Abbildung 5: Aufbau des aktuellen KuBiki-Registers; NC neonatale Cholestase, KUNO Kinder Uniklinik für Ostbayern, pLTx pädiatrische Lebertransplantation	27
Abbildung 6: Graphische Auswertung der Patienten der KuBiki-Kohorte 2010-2015 mit allen Diagnosen; Kasai-OP Hepatoportoenterostomie nach Kasai, pLTx pädiatrische Lebertransplantation	32
Abbildung 7: Graphische Auswertung der Patienten der KuBiki-Kohorte 2010-2015, exemplarische Betrachtung aller gestellten Diagnosen außer der Gallengangsatesie; Kasai-OP Hepatoportoenterostomie nach Kasai, pLTx pädiatrische Lebertransplantation	32
Abbildung 8: Zeitlicher Ablauf der KuBiki-Kohorte 2010-2015, exemplarische Betrachtung ausschließlich der Gallengangsatesie; Kasai-OP Hepatoportoenterostomie nach Kasai, pLTx pädiatrische Lebertransplantation.....	33
Abbildung 9: Balkendiagramm zur graphischen Darstellung der Verteilung von Hepatoportoenterostomien nach Kasai aller Patienten der KuBiki-Kohorte 2010-2015, die zur zweiten Kontrolle (nach 5 Jahren) noch in Behandlung waren; GGA Gallengangsatesie, Kasai-OP Hepatoportoenterostomie nach Kasai	33
Abbildung 10: Balkendiagramm zur graphischen Darstellung der Verteilung von pLTx aller Patienten der KuBiki-Kohorte 2010-2015, die zur zweiten Kontrolle (nach 5 Jahren) noch in Behandlung waren; GGA Gallengangsatesie, pLTx pädiatrische Lebertransplantation	34
Abbildung 11: Balkendiagramm zur graphischen Darstellung der Verteilung von pLTx und Hepatoportoenterostomie nach Kasai aller Patienten der KuBiki-Kohorte 2010-	

2015, die zur zweiten Kontrolle (nach 5 Jahren) noch in Behandlung waren; GGA Gallengangsatresie, pLTx pädiatrische Lebertransplantation, Kasai-OP und Hepatoportoenterostomie nach Kasai 34

Abbildung 12: Zukünftiger Ausbau des KuBiki-Registers; KUNO Kinder Uniklinik für Ostbayern, NC neonatale Cholestase, pLTx pädiatrische Lebertransplantation 43

7 Literaturverzeichnis

1. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, Gendelman B, Kendall A, McManus S, u. a. The Natural History of Jaundice in Predominantly Breastfed Infants. *Pediatrics*. 1. August 2014;134(2):e340–5.
2. Winfield CR, MacFaul R. Clinical study of prolonged jaundice in breast- and bottle-fed babies. *Arch Dis Child*. 1. Juni 1978;53(6):506–7.
3. Melter M, Felderhoff-Müser U. Das gelbe Baby. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1. August 2024;172(8):668–77.
4. McKiernan PJ. Neonatal cholestasis. *Semin Neonatol SN*. April 2002;7(2):153–65.
5. Melter M, Grothues D, Lang T, Knoppke B. Neonatale Cholestase. *Kinder-Jugendmed*. 2020;20(03):141–59.
6. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, u. a. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Januar 2017;64(1):154.
7. Hoerning A, Raub S, Dechêne A, Brosch MN, Kathemann S, Hoyer PF, u. a. Diversity of Disorders Causing Neonatal Cholestasis – The Experience of a Tertiary Pediatric Center in Germany. *Front Pediatr*. 23. Juni 2014;2:65.
8. Sokol RJ, Mack C. Etiopathogenesis of Biliary Atresia. *Semin Liver Dis*. 2001;21(04):517–24.
9. Mack CL. The Pathogenesis of Biliary Atresia: Evidence for a Virus-Induced Autoimmune Disease. *Semin Liver Dis*. August 2007;27(03):233–42.
10. Schreiber. Editorial Genetics, Immunology, and Biliary Atresia - Schreiber - 1993 - *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* - Wiley Online Library [Internet]. [zitiert 21. August 2025]. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/j.1536-4801.1993.tb10818.x>
11. Bezerra. Potential etiologies of biliary atresia - Bezerra - 2005 - *Pediatric Transplantation* - Wiley Online Library [Internet]. [zitiert 21. August 2025]. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1399-3046.2005.00350.x>
12. Götze T, Blessing H, Grillhösl C, Gerner P, Hoerning A. Neonatal Cholestasis –

Differential Diagnoses, Current Diagnostic Procedures, and Treatment. *Front Pediatr.* 17. Juni 2015;3:43.

13. Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal Cholestasis: Updates on Diagnostics, Therapeutics, and Prevention. *NeoReviews.* 1. Dezember 2021;22(12):e819–36.

14. 068-015m_S2k_Cholestase-im-Neugeborenenalter_2021-12_1.pdf [Internet]. [zitiert 6. August 2025]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/068-015m_S2k_Cholestase-im-Neugeborenenalter_2021-12_1.pdf

15. Shanmugam NP, Harrison PM, Devlin J, Peddu P, Knisely AS, Davenport M, u. a. Selective Use of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in the Diagnosis of Biliary Atresia in Infants Younger Than 100 Days. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Oktober 2009;49(4):435.

16. Negm AA, Petersen C, Markowski A, Luettig B, Ringe KI, Lankisch TO, u. a. The Role of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in the Diagnosis of Biliary Atresia: 14 Years' Experience. *Eur J Pediatr Surg.* Juni 2018;28(03):261–7.

17. Melter M (2010) Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatographie (ERCP). In: Behrens R (Hrsg) Endoskopie in der pädiatrischen Gastroenterologie – Lehrbuch und Atlas. Nutricia, Erlangen, S 276–296. In.

18. Vermehren J, Kwiatkowski P, Knoppke B, Grothues D, Melter M. Frühzeitige Diagnostik ist entscheidend für die Prognose. *Pädiatrie.* 1. September 2016;28(1):34–41.

19. Wildhaber BE. Biliary Atresia: 50 Years after the First Kasai. *ISRN Surg.* 6. Dezember 2012;2012:132089.

20. Karrer FM, Lilly JR, Stewart BA, Hall RJ. Biliary atresia registry, 1976 to 1989. *J Pediatr Surg.* Oktober 1990;25(10):1076–80; discussion 1081.

21. Hoshino E, Muto Y, Sakai K, Shimohata N, Urayama KY, Suzuki M. Age at surgery and native liver survival in biliary atresia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 1. Juni 2023;182(6):2693–704.

22. Obayashi J, Kawaguchi K, Manabe S, Nagae H, Wakisaka M, Koike J, u. a. Prognostic factors indicating survival with native liver after Kasai procedure for biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 1. Oktober 2017;33(10):1047–52.

23. Lykavieris P, Chardot C, Sokhn M, Gauthier F, Valayer J, Bernard O. Outcome in adulthood of biliary atresia: a study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver. *Hepatol Baltim Md.* Februar 2005;41(2):366–71.

24. Carceller A, Blanchard H, Alvarez F, St-Vil D, Bensoussan AL, Di Lorenzo M. Past and future of biliary atresia. *J Pediatr Surg*. Mai 2000;35(5):717–20.
25. Akutes Leberversagen und Lebertransplantation bei Kindern und Jugendlichen - Pädiatrie - eMedpedia | springermedizin.de [Internet]. [zitiert 20. August 2025]. Verfügbar unter: https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/paediatrie/akutes-leberversagen-und-lebertransplantation-bei-kindern-und-jugendlichen?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54671-6_169
26. Madadi-Sanjani O, Fortmann D, Rolle U, Rodeck B, Sturm E, Pfister ED, u. a. Centralization of Biliary Atresia: Has Germany Learned Its Lessons? *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Kinderchir*. Juni 2022;32(3):233–9.
27. Lampela H, Ritvanen A, Kosola S, Koivusalo A, Rintala R, Jalanko H, u. a. National centralization of biliary atresia care to an assigned multidisciplinary team provides high-quality outcomes. *Scand J Gastroenterol*. Januar 2012;47(1):99–107.
28. Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB. Rare Disease Registries. In: *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide* [Internet] 3rd edition [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 [zitiert 12. August 2025]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK208609/>
29. Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB. Patient Registries. In: *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide* [Internet] 3rd edition [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 [zitiert 21. August 2025]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK208643/>
30. Jones S, James E, Prasad S. Disease Registries and Outcomes Research in Children. *Pediatr Drugs*. 1. Februar 2011;13(1):33–47.
31. (PDF) Patient Registries: Utility, Validity and Inference. ResearchGate [Internet]. 9. August 2025 [zitiert 22. August 2025]; Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/46171146_Patient_Registries_Utility_Validity_and_Inference
32. Brandstetter S, Toncheva A, Niggel J, Wolff C, Gran S, Seelbach-Göbel B, u. a. KUNO-Kids birth cohort study: rationale, design, and cohort description. *Mol Cell Pediatr*. 9. Januar 2019;6.
33. KUNO-Kids Startseite [Internet]. [zitiert 18. August 2025]. Verfügbar unter: <http://kunokids.de/index.php?go=studie>
34. Scholz D, Behrens R, Claßen M. Patientenregister als epidemiologische Werkzeuge: Das Register für chronisch entzündliche Darmerkrankungen CEDATA-

GPGE. Kinder- Jugendmed. 2011;11(05):283–8.

35. CEDATA-Register [Internet]. CEDKQN. [zitiert 30. August 2025]. Verfügbar unter: <https://cedkqn.med.uni-giessen.de/index.php/cedata-register/>

36. Zentrum für Seltene Erkrankungen im Kindesalter (SEK-KUNO) [Internet]. [zitiert 12. August 2025]. Verfügbar unter: <https://www.ukr.de/zentrum-fuer-seltene-erkrankungen/betreute-seltene-erkrankungen/zentrum-fuer-seltene-erkrankungen-im-kindesalter-sek-kuno>

37. Zentrum für Seltene Erkrankungen [Internet]. [zitiert 31. August 2025]. Verfügbar unter: <https://www.ukr.de/zentrum-fuer-seltene-erkrankungen>

38. 01 Studienprotokoll KuBiki Studie_.pdf.

39. 01 Studienprotokoll KuBiki Biobank_.pdf.

40. Childhood Liver Disease Research Network (ChiLDRen) [Internet]. [zitiert 22. September 2023]. Verfügbar unter: <https://childrennetwork.org/About-The-Network/ChiLDRen>

41. rare-liver.eu [Internet]. [zitiert 22. September 2023]. New registry: Biliary Atresia in R-Liver. Verfügbar unter: <https://rare-liver.eu/news/detail/new-registry-biliary-atresia-in-r-liver>

42. Butler AE, Schreiber RA, Yanchar N, Emil S, Laberge JM. The Canadian Biliary Atresia Registry: Improving the care of Canadian infants with biliary atresia. Paediatr Child Health. April 2016;21(3):131–4.

43. Nio M. Japanese Biliary Atresia Registry. Pediatr Surg Int. 1. Dezember 2017;33(12):1319–25.

44. Davenport M, Ong E, Sharif K, Alizai N, McClean P, Hadzic N, u. a. Biliary atresia in England and Wales: results of centralization and new benchmark. J Pediatr Surg. September 2011;46(9):1689–94.

45. Chardot C, Buet C, Serinet MO, Golmard JL, Lachaux A, Roquelaure B, u. a. Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986-2009. J Hepatol. Juni 2013;58(6):1209–17.

46. Kinder-Lebertransplantation [Internet]. [zitiert 22. August 2025]. Verfügbar unter: <https://www.ukr.de/universitaeres-transplantationszentrum-regensburg/transplantationen/lebertransplantation/kinder-lebertransplantation>

47. Zukunftspapier_DGKCH_2017-1017.pdf [Internet]. [zitiert 1. September 2025]. Verfügbar unter: https://www.dgkjch.de/images/dgkjch/Aktuelles%20Zeitgeschehen/Zukunftspapier_D

GKCH_2017-1017.pdf

48. a1638.pdf [Internet]. [zitiert 1. September 2025]. Verfügbar unter: <https://api.aerzteblatt.de/pdf/104/23/a1638.pdf>

49. Superina R. Biliary atresia and liver transplantation: results and thoughts for primary liver transplantation in select patients. *Pediatr Surg Int.* 1. Dezember 2017;33(12):1297–304.

50. Solomon DJ, Henry RC, Hogan JG, Van Amburg GH, Taylor J. Evaluation and implementation of public health registries. *Public Health Rep.* 1991;106(2):142–50.

51. Wehrman A, Waisbourd-Zinman O, Wells RG. Recent advances in understanding biliary atresia. *F1000Research.* 25. Februar 2019;8:F1000 Faculty Rev-218.

8 Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei allen bedanken, die dazu beigetragen haben, dass diese Arbeit nun fertig vor mir liegt. Ich bedanke mich bei meinem Betreuer Prof. Dr. rer. nat. Thomas Weiß, der mich stets unterstützt hat. Außerdem bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Michael Melter der diese Arbeit erst ermöglicht hat und mir zu jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Vielen Dank auch an das gesamte Team der Abteilung für Hepatologie und Lebertransplantation der KUNO, für die Unterstützung in der praktischen Ausführung und Organisation.

Ganz besonders danken möchte ich auch meinen Eltern, ohne eure Unterstützung, egal auf welcher Ebene, hätte ich es nie bis hierher geschafft. Ebenfalls möchte ich meinen Studienfreunden und -freundinnen danken, ohne eure aufmunternden Worte und Motivationen wäre die Doktorarbeit wohl nie zu einem Abschluss gekommen. Mein größter Dank gilt meinem Partner Chris, du bist mein größter Motivator, immer verlässlicher Unterstützer, größter Kritiker und unverbesserlicher Optimist.

10 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine unzulässigen Hilfsmittel verwendet habe. Die Stellen, die Werken (sowohl aus elektronischen Datenbanken als auch aus dem Internet) wort- oder sinngemäß entnommen wurden, sind unter Angabe der Quelle als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher weder vollständig noch in Teilen an anderer Stelle als Prüfungsleistung eingereicht.

Ort, Datum

Unterschrift der Verfasserin